

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ

Отчетные материалы
Научного совета РАН
по медицинской химии
за 2018 год

Москва • 2019

УДК 541.69:54(091)

ББК 24: 52.8

О-88

Печатается по решению Научного совета РАН по медицинской химии

Составители:

член-корр. РАН С.О. Бачурин

д.х.н. К.В. Балакин

компьютерная верстка:

к.х.н. Е.В. Бовина

Отчетные материалы Научного совета РАН по медицинской химии за 2018 год. Москва: Отделение химии и наук о материалах РАН 2019. М.: Издательство «Типография 24», 2019. – 96 с.

В ежегодном издании Научного совета РАН по медицинской химии представлены разработки и достижения за 2018 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, высокомолекулярные природные соединения и их синтетические модификации, новые нанокompозиты и системы доставки, компьютерные методы дизайна лекарств.

© ИФАВ РАН, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	11
1.1. Противоопухолевые лекарственные средства	11
1.2. Антидиабетические лекарственные средства	19
1.3. Противомикробные лекарственные средства	20
1.4. Препараты для лечения заболеваний нервной системы	35
1.5. Средства для лечения сердечно-сосудистых патологий	42
1.6. Другие виды фармакологической активности	47
1.7. Диагностические и тераностические препараты	50
2. Новые синтетические и технологические подходы	53
3. Высокмолекулярные природные соединения и их синтетические модификации	58
4. Нанокompозиты, системы доставки, новые материалы	62
4.1. Нанокompозиты, системы доставки	62
4.2. Медицинские материалы	70
5. Компьютерные технологии в медицинской химии	75
Информация о конференциях	81

Обзор научных достижений в 2018 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 2018 году. Содержание сборника структурировано в соответствии с актуальными научными тематиками, включая разработку лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях с акцентом на мишень-ориентированные подходы, новые синтетические и технологические подходы в медицинской химии, высокомолекулярные природные соединения и их синтетические модификации, разработку нанокompозитных материалов и систем доставки, компьютерные методы дизайна лекарств.

Настоящее издание может служить информационным источником для комплексного анализа современного состояния исследований и определения перспективных путей развития в этой актуальной и чрезвычайно практически значимой сфере научной деятельности.

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, подведении 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 биомеди- цинской 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

1. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

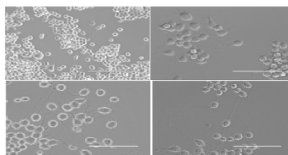
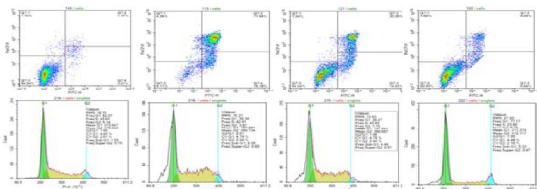
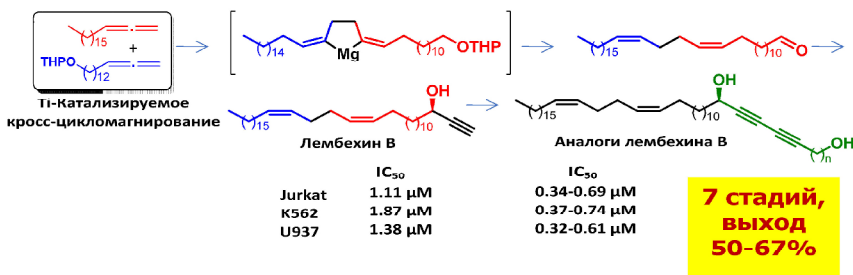
1.1. Противоопухолевые лекарственные средства

Стереоселективный синтез ацетиленовых производных природного лембехина В – эффективные индукторы апоптоза в опухолевых клетках

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Разработан оригинальный метод синтеза ацетиленовых производных природного лембехина В, основанный на применении на ключевой стадии новой реакции Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования O-содержащих и алифатических 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра, с высокими выходами (50–67%) и селективностью (>98%). С целью изучения влияния структуры на проявляемую противоопухолевую активность синтезирована линейка аналогов лембехина В с различным удалением терминальной гидроксигруппы от 1,3-диенового фрагмента и изучена их цитотоксичность, индукция апоптоза и влияние на клеточный цикл по отношению к опухолевым линиям Jurkat, U937, K562, HeLa и Hek293.

Исследования биологической активности *in vitro* выявили высокий потенциал синтезированных соединений для их применения в качестве основы при разработке современных противоопухолевых препаратов.



Руководители работы – член-корр. РАН У.М. Джемилев, д.х.н., проф. РАН В.А. Дьяконов; исполнители – д.м.н. Джемилева Л.У., к.х.н. А.А. Макаров, асп. Е.Н. Андреев.

Синтез богатых энергией гибридных молекул на основе фуллеренов – перспективные противоопухолевые препараты

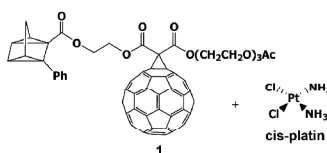
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

С целью разработки нового поколения эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов выдвинута оригинальная идея по синтезу гибридных молекул, построенных из C_{60} -фуллерена и квадрицикланов различной структуры.

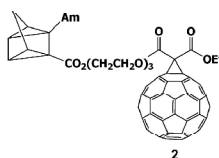
Суть выдвигаемой идеи заключается в способности полученных гибридных молекул расщеплять ДНК за счет наличия в последних фуллеренового фрагмента, а также одновременно термически воздействовать на опухолевые клетки в результате выделения тепловой энергии при разрыве углерод-углеродной связи в квадрицикланах под действием ионов Pd или Pt.

Для реализации выдвинутой идеи мы осуществили синтез широкого ряда гибридных молекул в условиях нуклеофильного присоединения к фуллерену C_{60} α -галогенкарбанионов, генерируемых *in situ* из квадрициклановых эфиров малоновой и хлоруксусной кислот. Исследование цитотоксической активности водорастворимых комплексов синтезированных нами гибридных молекул с поливинилпирролидоном *in vitro* на клетках Т-лимфобластной лейкемии человека (Jurkat cells) показало достоверное дозозависимое увеличение числа мертвых клеток в каждой группе, разделенной по количеству добавленного цисплатина, в сравнении с контролем – клетками, обработанными исключительно цисплатином или квадрициклановыми производными фуллеренов.

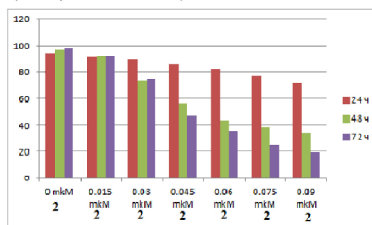
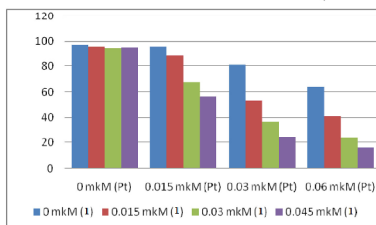
В сочетании с цисплатином



Без цисплатина



Влияние концентраций метанофуллеренов в сочетании с цис-платином, либо без цис-платина, на жизнеспособность клеток Jurkat (на гистограмме отражен процент живых клеток)

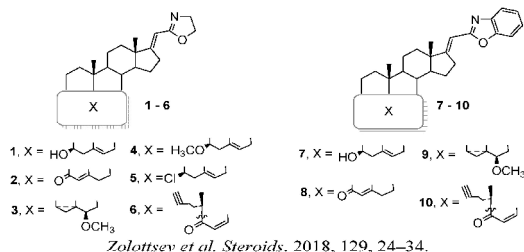


Руководители работы – член-корр. РАН У.М. Джемилев, д.х.н., проф. РАН А.Р. Туктаров, исполнители – к.х.н. А.Р. Ахметов, к.х.н. А.А. Хузин.

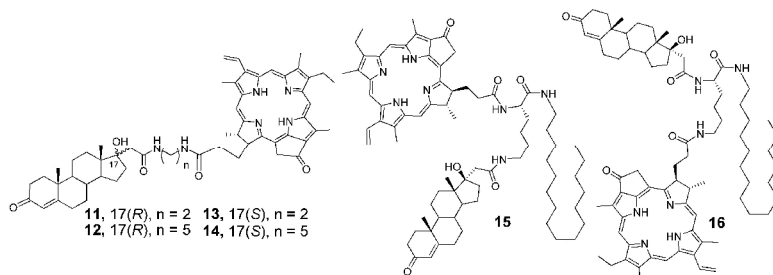
Поиск, дизайн и синтез новых биорегуляторов в ряду стероидов и макроциклов

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН (Москва)

Синтезированы новые 4,5-дигидро-1,3-оксазоловые и бензо[d]оксазоловые производные [17(20)E]-21-норпрегнена. Оксазолиновые производные, содержащие 3 β -гидрокси-5-ен- (1), 3-оксо-4-ен- (2) и 5-оксо-4,5-секо-3-ин- (6) фрагменты, эффективно ингибировали активность CYP17A1 и пролиферацию клеток карциномы простаты линий LNCaP и PC-3. Бензо[d]оксазоловые производные (7, 8 и 10 соответственно) были неактивны в отношении CYP17A1, однако ингибировали рост клеток PC-3 и LNCaP не менее эффективно, чем оксазолины.



Также в лаборатории синтезированы четыре бифункциональных (11–14) и два полифункциональных (15 и 16) конъюгата стероидов и пиррофеофорбида а.



Zolotsev et al. Steroids, 2018, 138, 82–90. Taratymova et al. Macroheterocycles, 2018, 11(3), 277–285.

Бивалентные конъюгаты значительно снижали рост клеток линий LNCaP и PC-3 при 96-часовой инкубации; антипролиферативная активность уменьшалась в следующем ряду: **13** > **14** ≥ **11** > **12**. Конформационно больше жесткие конъюгаты **11** и **13**, содержащие короткие линкеры, были более активными, чем соединения, содержащие длинные линкеры. Наибольшую биологическую активность проявил конъюгат эпитестостерона **13**. Сложные конъюгаты **15** и **16** не проявляли антипролиферативных свойств, но образовывали смешанные мицеллы с фосфатидилхолином и плуроником F68, которые эффективно интернализировались клетками

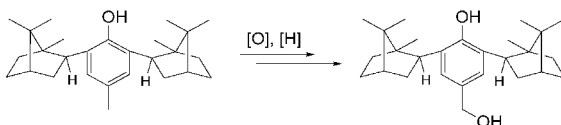
гепатокарциномы человека HepG2 и слабо – клетками карциномы предстательной железы человека LNCaP. Исследования взаимодействия конъюгатов с клетки карциномы предстательной железы показали, что их захват и интернализация зависят от структуры конъюгатов, но не зависят от активности андрогенного рецептора.

Исполнители: д.б.н., зав. лаб. Мишарин А.Ю., м.н.с. Золотцев В.А., м.н.с. Костин В.А., к.б.н., ст.н.с. Мехтиев А.Р., д.х.н., г.н.с. Позднев В.Ф., д.х.н., г.н.с. Пономарев Г.В., и.о. м.н.с. Латышева А.С., д.х.н., в.н.с. Яшунский Д.В.

Простагенин – инновационное лекарственное средство на основе 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы

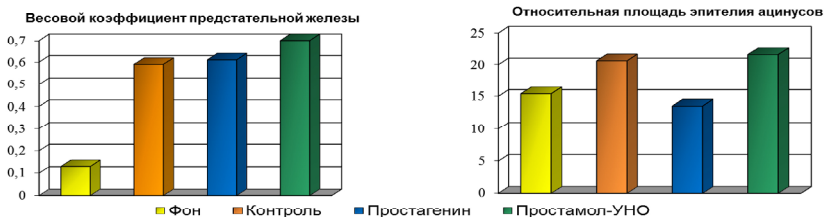
*Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ*

Разработан эффективный способ получения новой молекулы – 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола с доказанной специфической фармакологической активностью. На основе 4-гидроксиметил-2,6-диизоборнилфенола разработано инновационное лекарственное средство Простагенин для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).



Выраженная эффективность препарата показана в экспериментальных исследованиях *in vivo*, проведенных на модели ДГПЖ крыс: введение Простагенина крысам с ДГПЖ приводит к снижению площади эпителиальных структур акцинусов, снижению количества центров пролиферации, к нормализации стромально-эпителиального соотношения. Действие Простагенина превосходит по своему действию эффекты препарата Простамол Уно (ингибитора 5 альфа-редуктазы), который в настоящее время широко используется при лечении ДГПЖ.

Патент РФ № 2612268, приоритет 8.06.2016.



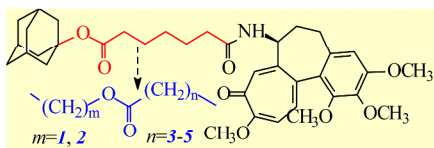
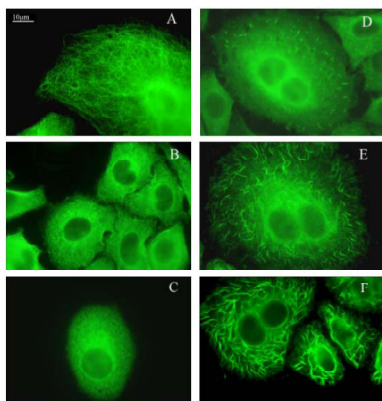
Разрабатываемое новое лекарственное средство Простагенин позиционируется как средство лечения ДГПЖ, не имеющее аналогов в патентной и научно-медицинской литературе, которое будет обладать следующими преимуществами: мультитаргетность; высокая эффективность по сравнению с ингибиторами 5-альфа-редуктазы; низкая токсичность; будет пригодно для использования в пероральной форме, вследствие чего удобно в применении. Разработка находится в стадии доклинических исследований.

Руководитель работы – д.х.н. член-корр. РАН А.В. Кучин (Институт химии Коми НЦ УрО РАН), д.б.н. профессор Т.Г. Боровская (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ); исполнители – к.х.н. Е.В. Буравлёв, д.х.н. И.Ю. Чукичева.

Применение неклассического варианта гомологизации в молекуле тубулоклостина

*Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Институт физиологически активных веществ РАН*

Для создания серии веществ с антипролиферативной активностью применен нестандартный вариант гомологизации в молекуле узлового аналога тубулоклостина [N-(7-(адамант-1-илокси)-7-оксогептаноил)-N-дезацетилколхицина]. Производные исходной молекулы получены путем последовательного «сдвига» сложноэфирной группы между двумя алкильными фрагментами линкера, соединяющего колхициновую и адамантановую группировки. Целевые соединения получены с помощью реакции амидирования моноэфиров соответствующих двухосновных кислот с каркасными спиртами N-дезацетилколхицином в присутствии EEDQ.



Реализованная модификация соединения-лидера

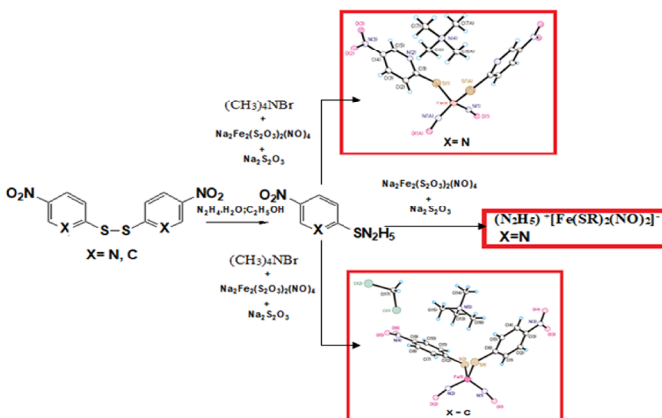
Homologues series of novel adamantane – colchicine conjugates: synthesis and cytotoxic effect on human cancer cells. *Mendelevov Communications*, 2018, 28, №3, 225–344.

Соединения полученной серии проявили цитотоксичность по отношению к клеткам карциномы легких человека A549 в низком наномолярном интервале концентраций, а активность некоторых из них оказалась сравнимой с таковой для клинически используемого противоракового препарата таксола. В низких концентрациях все соединения вызывают полную деполимеризацию тубулина и образование выраженных или умеренных тубулиновых кластеров (см. рисунок). В теоретическом плане полученные данные интересны тем, что указывают на независимость активности (и цитотоксичности, и тубулин-кластеризующего эффекта) от положения сложноэфирной группы в молекуле тубулокластина.

Руководитель работы – профессор О.Н. Зефирова; исп. – к.х.н. 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).

Миметики моноядерных нитрозильных ферредоксинов – доноры оксида азота (NO) для химиотерапии опухолей ИПХФ РАН, отдел Строения вещества (Черноголовка)

Разработан новый метод синтеза моноядерных динитрозильных анионных комплексов железа семейства « $g = 2.03$ » – доноров оксида азота (NO), перспективных агентов для NO-химиотерапии онкологических заболеваний. Исследованы их физико-химические характеристики в твердой фазе, растворах и цитотоксическая активность на опухолевых клетках человека.



N.A. Sanina, et al., J.Mol.Structure, 1181 (2019) 321-328.

Комплексы состава $(Q)^+[Fe(SR)_2(NO)_2]^-$ с нитропроизводными тиопиридина и тиофенола: i) $Q=(N_2H_5)^+$, R = 5-нитропиридинил (I); ii) $Q=(Me_4N)^+$, R = 5-нитропиридинил (II) и iii) $Q=(Me_4N)^+$, R = 4-нитрофенил (III) синтезированы реакцией водных растворов $[Fe(S_2O_3)_2(NO)_2]^{3-}$ и гидразиниевой соли соответствующего лиганда. Последнюю синтезировали восстановлением соответствующего дисульфида гидразином гидратом в этаноле при $T = 25^\circ C$. Физико-химические свойства комплекса изучены с помощью рентгеновской дифракции, СЭМ, ИК-, ЭПР, Мёссбауэровской спектроскопии и СКВИД-магнитометрии в сочетании с квантово-химическими расчетами молекулярной структуры и спектроскопических свойств (метод DFT). Комплексы эффективно генерируют NO в протонной среде без дополнительной активации. Цитотоксичность I к опухолевым клеткам человека различного генезиса, а именно, рак яичника SKOV3, рак толстой кишки LS174T и немелкоклеточный рак легкого A549, была обнаружена впервые.

Руководитель работы – академик С.М. Алдошин; исполнители – д.х.н. Н.А. Санина, (ИПХФ РАН, Черноголовка), к.м.н. О.С. Жукова (НМИЦ им. НН Блохина Минздрава РФ, Москва).

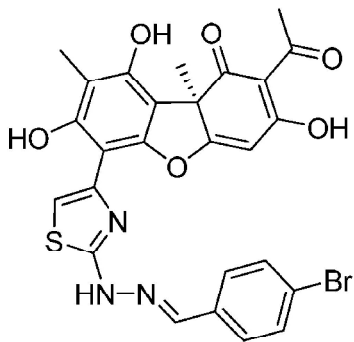
Новый противоопухолевый препарат – ингибитор системы репарации ДНК

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
Новосибирский институт органической химии,
ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН*

Разработан уникальный препарат на основе природного соединения, усниновой кислоты, который повышает чувствительность опухолей к терапии, основанной на действии ДНК-повреждающих агентов, и снижает побочные эффекты. Препарат (**20d**) ингибирует один из ключевых ферментов репарации ДНК – тирозил-ДНК-фосфодиэстеразу 1 (Tdp1) и усиливает действие противоопухолевого лекарства топотекана; совместное действие топотекана и найденного соединения приводит к снижению объема первичной карциномы Льюис мышей на 30–50%, а числа метастазов в легких – до 90% (Рис. 1). В настоящий момент это соединение проходит доклинические испытания для лечения рака легкого.

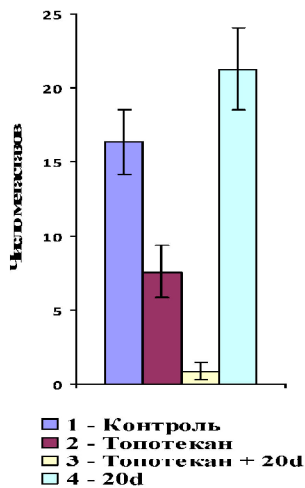
Руководитель работы – профессор, член-корр РАН, д.х.н. Лаврик О.И.; исполнители: к.х.н. Захаренко А.Л., к.б.н. Захарова О.Д., Чепанова А.А. (ИХБФМ СО РАН), д.х.н. Лузина О.А, к.х.н. Соколов Д.Н., д.х.н. Волчо К.П., д.х.н. Салахутдинов Н.Ф. (НИОХ СО РАН), к.б.н. Каледин В.И., к.б.н. Николин В.П., к.б.н. Попова Н.А. (ИЦиГ СО РАН), Пател Дж., Зафар А., PhD Рейниссон Й., Леунг Е., PhD Леунг И. (Университет Окленда, Новая Зеландия).

A



20d

Б



Zakharenko et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 161, 581–593.

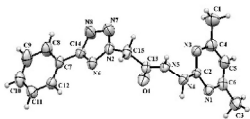
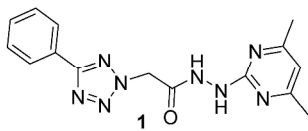
Рис. 1. А. Структура нового противоопухолевого препарата Б. Применение препарата **20d** совместно с топотеканом на 90% подавляет метастазирование опухолей на моделях мышей-опухолоносителей.

1.2. Антидиабетические лекарственные средства

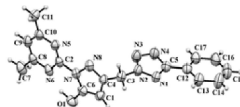
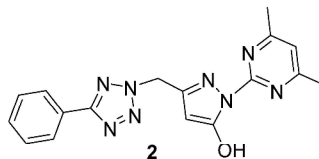
«Гибридные» гетероциклические системы, содержащие 5-фенилтетразол-2-ильный и 4,6-диметилпиримидильный фрагменты как потенциальные лекарственные средства для лечения диабета II-го типа

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)

Впервые синтезированы биядерные гетероциклические соединения **1** и **2**, в которых 5-фенилтетразол-2-ильный цикл и 4,6-диметилпиримидиновое кольцо разделены линейным (гидразид) и циклическим (пиразол-5-ол) линкерами.



N'-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2-((5-фенил-1H-тетразол-2-ил)ацетогидразид **1**



1-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-3-((5-фенил-1H-тетразол-2-ил)метил)-1H-пиразол-5-ол **2**

Прогноз спектра биологической активности (PASS) указал на существенную вероятность проявления соединениями **1** и **2** свойств усилителей экспрессии гена HMGCS2 (3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA синтазы 2), митохондриального фермента. Следовательно, эти соединения могут оказаться пригодными для терапии инсулиннезависимого сахарного диабета (диабета II-го типа). Биологическими мишенями для данного вида активности является группа ферментов *HMG-CoA*. В результате анализа докинг-взаимодействий получены высокие значения энергии связывания между субстратами **1**, **2** и указанными ферментами. Экспериментальные *in vivo* исследования (адреналиновый тест) антидиабетической активности, выполненные в Центре экспериментальной фармакологии СПбФУ, полностью подтвердили данные теоретического прогноза. В настоящее время рассматривается вопрос о проведении доклинических исследований перспективных лекарственных кандидатов **1** и **2**.

Руководитель работ от СПбГТИ(ТУ) – проф. Островский В.А.

1.3. Противомикробные лекарственные средства

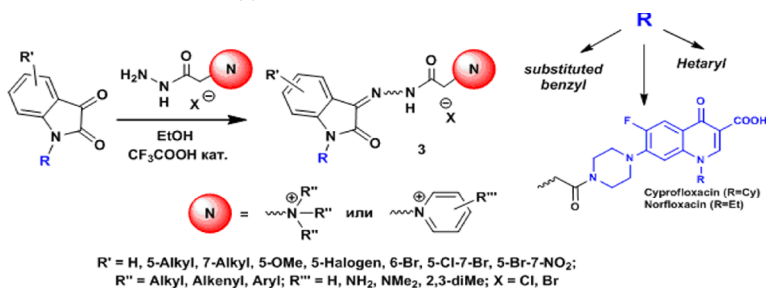
Водорастворимые изатин-3-гидразоны – новый класс антимикробных агентов

ИОФХ им. А.Е. Арбузова –

обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН

Синтезированы первые представители нового класса изатин-3-гидразонов, содержащих аммонийный центр. На основе этих соединений и фторхинолонов получены неизвестные ранее водорастворимые молекулярные гибриды, среди которых выявлены соединения с высокой антимикробной активностью, селективно действующие против грам-положительных бактерий (МИК 1.95–31.3 мг/л) и превосходящие препараты сравнения фторхинолоны и хлорамфеникол в 4–16 раз.

Руководитель работы – д.х.н., член-корр. РАН В.Ф. Миронов; ответственный исполнитель – к.х.н. А.В. Богданов.



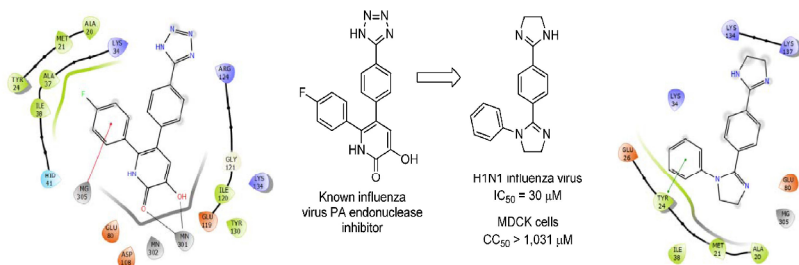
Monatshfte für Chemie., 2018, 149, 111-117; *Chem.Biodiversity.*, 2018, 15, No. 1800088.

Бис-имидазолиновые аналоги ингибиторов PA эндонуклеазы вируса гриппа

Санкт-Петербургский государственный университет,
лаборатория химической фармакологии

Одобрение в 2018 году к медицинскому применению нового препарата против гриппа болоксавир-марбоксила японской компании Shionogi фактически привело к клинической валидации нового таргетного подхода к лечению гриппа, а именно через ингибирование кэп-зависимой (РА) эндонуклеазы вируса. Большинство известных ингибиторов этого фермента содержат металл-хелатирующий фрагмент. Мы задались вопросом: можно ли рассчитывать на то, что топологически практически идентичные описанным в литературе ингибиторам РА эндонуклеазы вещества смогут также выступать как ингибиторы этого фермента и обладать противовирусной активностью.

Был синтезирован ряд 1,4-бис(имидазол-2-ил)бензолов, арилированных по одному или обоим атомам азота ароматическими группами. В синтезе использовались разработанные в нашей лаборатории ранее методы арилирования имидазолинов во Бухвальду-Хартвигу и Чену-Эвансу-Ламу. Некоторые из полученных соединений действительно показали специфическую противовирусную активность в клетках MDCK, инфицированных штаммом A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), при отсутствии неспецифической цитотоксичности. Примечательно, что наблюдаемые в исследованных соединениях тренды биологической активности полностью коррелируют с энергиями связывания этих веществ в активном сайте фермента, определенными методом докинга в кристаллическую структуру последнего.



Dar'in, D.; Zarubaev, V.; Galochkina, A.; Gureev, M.; Krasavin, M. Non-chelating p-phenylenedimethylene-linked bis-imidazole analogs of known influenza virus endonuclease inhibitors: synthesis and anti-influenza activity. Eur. J. Med. Chem. 2019, 161, 526-532.

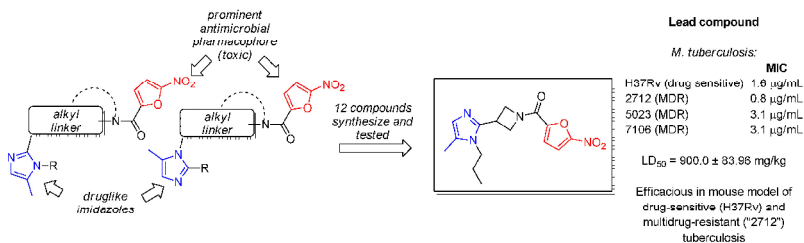
Руководитель работы – профессор РАН Красавин М.Ю.; исполнители – д.х.н. Д.В. Дарьин (СПбГУ), М.А. Гуреев (СПбГТИ(ТУ)), д.б.н. В.В. Зарубаев (НИИ микробиологии и эпидемиологии им. Пастера, Санкт-Петербург). Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант 14-50-00069).

**Нетоксичные нитрофураны,
эффективные против устойчивых форм туберкулеза**
*Санкт-Петербургский государственный университет,
лаборатория химической фармакологии*

Одобрение таких противотуберкулезных препаратов как деламанид возродило интерес к так называемым биовосстанавливаемым гетероциклам как основы для создания эффективных препаратов следующего поколения. Однако именно эти фрагменты чаще всего считаются источником токсичности таких препаратов. В последние годы было показано, что бороться с такой токсичностью помогает тща-

тельная оптимизация периферии соединений и гибридизация нитрогетероциклических фрагментов с фрагментами, сильно отличными по структуре от таковых.

Мы рассмотрели в качестве такого «детоксифицирующего» начала серию ω-аминоалкиламещенных имидазолов. Тестирование ряда таких производных на активность против лекарственно-чувствительного штамма *M. tuberculosis* H37Rv выявило ряд активных соединений. Эти же соединения оказались эффективны против штаммов *MTb* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). Токсикологическое изучение соединения на мышах подтвердило, что соединение малотоксично. Пероральное применение препарата на мышах, зараженных *MTb* H37Rv, показало эффективность одного уровня с этамбутолом. Мыши же, зараженные *MTb* с МЛУ, одинаково эффективно вылечивались как комбинацией из четырех препаратов, так и аналогической комбинацией, в которой нейротоксичный циклосерин был заменен на разработанное нами вещество.



Krasavin, M. et al. Conjugation of a 5-nitrofuran-2-oyl moiety to aminoalkylimidazoles produces non-toxic nitrofurans that are efficacious in vitro and in vivo against multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *157*, 1115-1126

Руководитель работы – профессор РАН Красавин М.Ю.; исполнители – к.х.н. А.Ю. Лукин (МИРЕА), д.м.н. Т.И. Виноградова (СПб НИИ Фтизиопульмонологии), д.м.н. Л.А. Краева (СПб НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера). Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (грант 14-50-00069).

Препарат ряда азолазинов для лечения туберкулеза и микобактериозов (СГС-1279)

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

Совместно с УНИИФ разрабатывается новый противотуберкулезный препарат из класса дигидроазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов, который является эффективным и малотоксичным противотуберкулезным и антимиобактериальным агентом. Показана его высокая активность в отношении типичных и атипичных микобакте-

рий, а также штаммов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ). СГС-1279 продемонстрировал высокую эффективность при лечении экспериментального туберкулеза (мыши и морские свинки). Соединение перспективно для лечения туберкулеза, в том числе лекарственно устойчивого, и микобактериозов, особенно у больных со сниженным иммунным статусом, в частности ВИЧ-инфицированных. Разработан одностадийный метод синтеза СГС-1279 из доступных реагентов в воде.

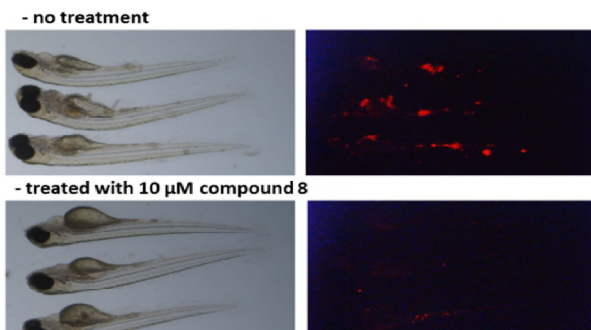
Руководитель работы – академик В.Н. Чарушин В.Н. Ответственные исполнители – в.н.с., к.х.н., с.н.с Русинов Г.Л., с.н.с., к.х.н., с.н.с. Федорова О.В., к.х.н., н.с. Титова Ю.А. (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН).

Исследование ингибирования вирулентности *Mycobacterium tuberculosis* оригинальными веществами с перспективой создания нового поколения противотуберкулезных препаратов с отсутствием развития резистентности

ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н.Баха

Известно, что для нормальной жизнедеятельности микобактерий туберкулеза необходимы системы секреции белков, такие как Sec, Tat и ESX, которые используются бактериями для выживания и вирулентности внутри клетки хозяина, в то время как в условиях роста *in vitro* эти факторы не являются существенными для выживания бактерий. Наша идея основывается на информации о хорошо известной аттенуированной вакцине *M. bovis* BCG (БЦЖ), у которой отсутствуют функции системы ESX-1 вследствие делеции соответствующей геномной области.

Проведен дизайн и синтез новой оригинальной группы соединений производных бензотиофена, ингибирующих систему ESX-1 и таким образом блокирующих вирулентность микобактерий. Проведено исследование взаимосвязи между структурой и активностью. Исследование активности полученных соединений проведено путем оценки выживаемости макрофагов при попытке их заражения



микобактериями. Показано, что исследуемые соединения-лидеры в наномолярных концентрациях эффективно защищают макрофаги от микобактериальной инфекции, а их активность превосходит активность стандартных препаратов, изониазида и рифампицина, действующих цидно. Сами исследуемые вещества не оказывают цидного действия на бактерии, что приводит к отсутствию развития резистентности.

Эффективность исследуемых соединений производных бензотиофена была изучена в эксперименте заражения рыбок Данио. Эмбрионы рыбок были заражены путем микроинъекции *M. marinum*, экспрессирующего белок mCherry.

Эмбрионы рыбки были сфотографированы через 4 дня после заражения. Количество флуоресцентного белка было пропорционально степени заражения.

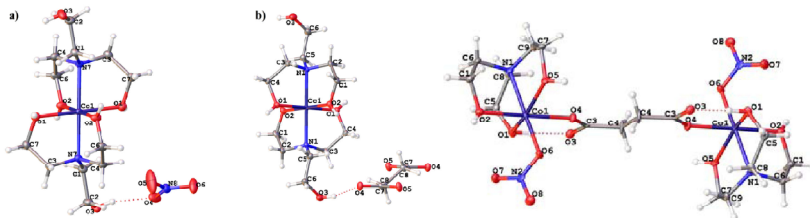
Таким образом, нами подтверждена гипотеза о возможности химического ингибирования факторов вирулентности микобактерий, приводящая к эффективной защите организма от заражения.

Руководитель работы – д.х.н. Макаров В.А.; исполнители – к.х.н. О.Б.Рябова, Н.А. Мастерова, А.Ю. Лепешкин, В.Биттер (Университет Амстердама).

Биологически активные внутрикомплексные соединения трис(2-гидроксиэтил)аммина

Институт химии силикатов РАН, Санкт-Петербург

Синтезированы две серии внутрикомплексных соединений трис(2-гидроксиэтил)аммина (ТЕА) – трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей карбоновых кислот (коричная, бензойная, салициловая, щавелевая, малоновая, янтарная, яблочная, лимонная), $[\text{NH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{OH})_3]X_n$ ($n = 1, 2$), и комплексов ТЕА с солями биометаллов (Cu(II), Co(II), Zn(II)).



I. Ignatyev et al. Transition Metal Chemistry, 2018, 43, 127-136
Координационные соединения ТЕА с солями Co(II) по данным
монокристаллической рентгеновской дифракции

Обнаружено, что большинство синтезированных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей и комплексов ТЕА обладают заметной активностью по от-

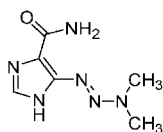
ношению к бактерии *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк). Высокая антибактериальная активность (МИК = 6.2 мкг/мл) комплекса $[\text{Cu}_2(\text{TEA})_2(\text{Sal})_2] (\text{H}_2\text{O})$ сравнима с активностью лекарственных препаратов противомикробного действия (фурацилин, норфлоксацин, хлоромидин и др.). Впервые среди исследованных трис(2-гидроксиэтил)аммониевых солей выявлены соединения (соли коричной, бензойной и малоновой кислот), оказывающие положительное влияние на прорастание семян и ростовые характеристики проростков кресс-салата сорта Ажур. Следует отметить, что более значительно на обработку растворами солей реагировали корни проростков.

Руководитель работы – д.х.н. профессор Т.А. Кочина; исполнители – к.х.н. Ю.А. Кондратенко, В.С. Фундаменский (Институт химии силикатов РАН, Санкт-Петербургский Государственный Технологический институт (технический университет)), д.х.н. И.С. Игнатъев (Санкт-Петербургский государственный университет), к.б.н. Г.Г. Панова (Агрофизический научно-исследовательский институт).

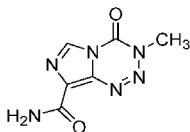
Активность 3-триазеноиндолов *in vitro* и *ex vivo* в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium avium*

Институт элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова РАН
(совместно с Центральным научно-исследовательским
институтом туберкулеза)

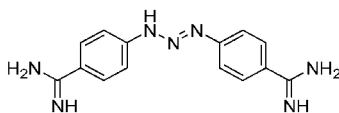
Линейные и циклические полиазотные гетероциклы широко представлены среди известных и вновь создаваемых химиотерапевтических и антипротозойных лекарственных препаратов.



дакарбазин



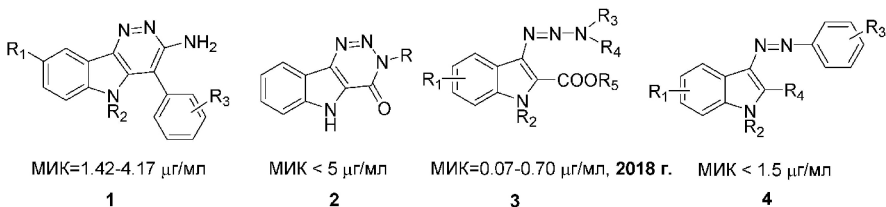
темопозомид
(пролекарство)



диминазен

При изучении полиазотных гетероциклов индольного ряда мы обнаружили соединения, действующие *in vivo* против саркомы Йенсена, а также активные против ряда патогенов (Simakov S.V., Velezheva V.S. et al., *Khim-farm. Zh.*, 1983, 17: 1183; Nesterova I.N., Velezheva V.S. et al., *Khim-farm. Zh.*, 1990, 24: 36). Наиболее высокую активность полиазаиндолы показали против *M. tuberculosis* (Mtb) H37Rv: соединения из ряда 1 и 2 имеют хорошие и умеренные значения МИК и показатели селективности (SI) в отношении чувствительного к лекарственным средствам Mtb H37Rv (Velezheva V.S. et al., *J. Med. Chem.*, 2004, 47: 3455). В ряду триазеноиндолов обнаружены соединения с хорошими значениями МИК (0.2–0.5

мкг/мл) и SI (>10) в отношении того же штамма Mtb H37Rv, а также в отношении устойчивого к изониазиду (INH) клинического изолята Mtb CN-40 и *M. avium* (Nikonenko B.V. et al., AAC, 2016, 60: 6422). В продолжение исследований проводится структурная модификация триазеноиндолов 3 в положениях 1–3 и 5,6 индольного кольца.



МИК=1.42-4.17 $\mu\text{г/мл}$

МИК < 5 $\mu\text{г/мл}$

МИК=0.07-0.70 $\mu\text{г/мл}$, 2018 г.

МИК < 1.5 $\mu\text{г/мл}$

В настоящее время среди 77 вновь синтезированных соединений мы идентифицировали 12 активных против штамма INH-R (МИК = 0,07–0,70 мкг/мл, *Международная заявка WO 2018/088920* (приоритет от 17.05.2018)). При оценке биодоступности одного из наиболее активных соединений после внутривенной и ингаляционной доставки в легкие мыши было установлено, что супернатанты из гомогенатов легких обладали значительной антимикобактериальной активностью. В ряду азоиндолов 4 найдено соединение с хорошими значениями МИК и SI в отношении Mtb H37Rv и INH-R. Дальнейшая работа имеет целью создание лидерных соединений с высокими значениями МИК и SI против MDR-XDR-туберкулеза, а также с высоким уровнем биодоступности.

Руководители работы – проф. В.С. Вележева (ИНЭОС РАН), проф. А.С. Апт (ЦНИИТ); исполнители – к.х.н. П.Ю. Иванов (ИНЭОС РАН), к.х.н. А.Г. Корниенко (ИНЭОС РАН), д.б.н. Б.В. Никоненко (ЦНИИТ), к.б.н. К.Б. Майоров (ЦНИИТ).

Инновационное антисептическое средство

*Казанский федеральный университет,
Научно-образовательный центр фармацевтики*

Необходимым требованием к антисептикам является широта спектра их действия: они должны обладать антибактериальной, противогрибковой, противовирусной и противопаразитарной активностью. Однако существующие антисептические препараты быстро теряют свою эффективность, и по данным ВОЗ арсенал средств для борьбы с устойчивыми микроорганизмами в настоящий момент практически исчерпан. В НОЦ фармацевтики КФУ разработано соединение KFU-05 (бисаммониевое производное пиридоксина), которое обладает высокой антибактериальной, противогрибковой, противопаразитарной и противовирусной активно-

стью, сопоставимой или превосходящей широко применяемые в настоящее время антисептики бензалкония хлорид и мирамистин. Так, KFU-05 был исследован на 87 клинических бактериальных штаммах. Все 87 штаммов были чувствительны к KFU-05 (МИК <64 мкг/мл), в то время как к мирамистину и бензалкония хлориду были нечувствительны (МИК >64 мкг/мл) 11 и 7 штаммов соответственно (примеры в табл. 1). Отношение МБК/МИК = (2–8).

Таблица 1. Противомикробная активность (МИК, мкг/мл) в отношении клинических бактериальных штаммов.

Штамм	KFU-05	Бензалкония хлорид	Мирамистин
<i>B. subtilis</i> 168	2	0,5	2
<i>S. intermedius</i> 1061 MRSI	1	4	8
<i>S. aureus</i> 1168 MRSA	1	2	8
<i>S. aureus</i> 21	1	<0,5	16
<i>E. faecium</i> 24	0,03	<0,5	16
<i>Kl. pneumoniae</i>	2	>64	>64
<i>Ps. aeruginosa</i> ATCC 27853	4	>64	>64
<i>Moraxella sp.</i> 765	4	32	64
<i>Acinetobacter spp.</i> 1	16	>64	64
<i>Pseudomonas spp.</i> 5	8	32	>64
<i>A. baumannii</i> 1425 PR	8	32	64
<i>E. coli</i> CDCF-50	8	4	64

KFU-05 также активен в отношении микробных биопленок. Уникальной особенностью препарата является способность подавлять потенциал патогенов для развития лекарственной устойчивости. Основной механизм действия KFU-05 – дезорганизация цитоплазматической мембраны микроорганизмов, однако широкий спектр активности предполагает наличие внутриклеточных биомишеней. Препарат обладает высокой безопасностью на грызунах (перорально ЛД₅₀ = 1706 мг/кг), существенно превосходящей широко применяемые в настоящее время антисептики мирамистин (ЛД₅₀ = 1000 мг/кг), бензалкония хлорид (ЛД₅₀ = 150 мг/кг) и хлоргексидин (ЛД₅₀ = 1260 мг/кг). KFU-05 имеет благоприятный профиль физико-химических свойств, а также высокую стабильность при длительном хранении. В настоящий момент препарат на основе KFU-05 находится на заключительных этапах доклинических исследований. Начата подготовка к клиническим испытаниям.

Штырлин Ю.Г. и соавт. Антисептическое лекарственное средство. Патент РФ №2641309 (17.01.2018). Международная PCT заявка PCT/RU/2018/000379 от 7 июня 2018.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин. Исполнители: Н.В. Штырлин, С.В. Сапожников, А.Г. Иксанова и др.

Разработка препарата нового поколения от ВИЧ, способного проникать через гематоэнцефалический барьер

ФИЦ Биотехнологии РАН, Институт биохимии им. А.Н.Баха

Получено более 100 оригинальных производных 1,2,4-триазола, представляющих собой уникальный класс новых химических соединений, имеющих очень высокую активность в отношении вируса ВИЧ через их способность ингибировать обратную транскриптазу вируса. Многие из исследованных соединений проявили высокую активность как на фермент в наномолярных концентрациях (IC_{50} RT 0.4–1.5 nM), так и на вирус в целом, при этом несколько производных показали очень высокую активность в отношении вируса ВИЧ на клеточной культуре (1–1000 nM IC_{50} TZM cells). Индексы селективности для соединений-лидеров превышают 10000.

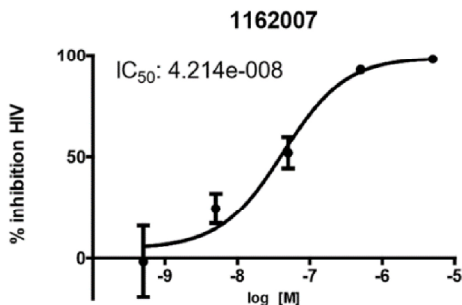


Рисунок 1. Ингибирующая активность в отношении HIV_{III} на TZM линии клеток.

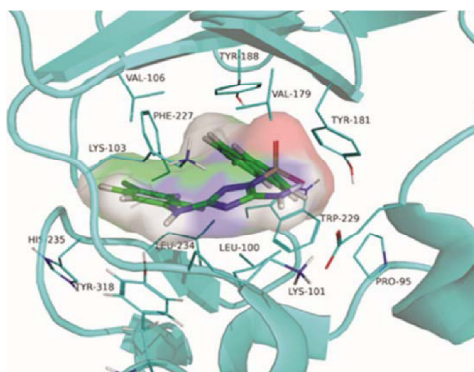


Рисунок 2. Кристаллическая структура лиганда дикого типа обратной транскриптазы (PDB ID: 4G1QA) и его связь с соединением 11626007.

Проведено исследование взаимосвязи между структурой и активностью. Все полученные данные были использованы для компьютерного моделирования связывания 1,2,4-триазолов с обратной транскриптазой как дикого типа, так и известных ее резистентных форм.

Важно, что все активные соединения не обладают перекрестной резистентностью с существующими ингибиторами обратной транскриптазы, не цитотоксичны, обладают «drug-like» свойствами, а их активность сравнима или превышает известные лекарственные препараты. По результатам проведенных экспериментов нами отобрано 3 соединения для углубленного изучения.

Руководитель работы – д.х.н. Макаров В.А.; исполнители – к.х.н. О.Б.Рябова, Е.С.Казакова, С.А.Савина, Ш.Экинс (Коллаборатив Фарма), А.Гадзино-Демо (Университет Мэриленда).

Аddituctы Дильса-Альдера *N*-замещенных производных (–)-цитизина – ингибиторы репродукции вируса гриппаА (H1N1); стереодифференциация противовирусных свойств и возможный механизм действия

УФИХ УФИЦ РАН, лаборатория биоорганической химии и катализа

Синтезированы диастереомерные аддукты Дильса-Альдера 12-*N*-замещенных производных (–)-цитизина и *N*-замещенных имидов малеиновой кислоты. Установлено, что « α -эндо» аддукты значительно превосходят « β -эндо» изомеры по своей способности ингибировать репродукцию вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1) pdm09 (рис. 1).

$R^1 = \text{Me, All, Bn, (CO)NHAlI, (CO)NHPh,}$
 $R^2 = \text{n-Pr, i-Pr, All, Ph, Bn, 2-MeO-Ph, 3-MeO-Ph.}$

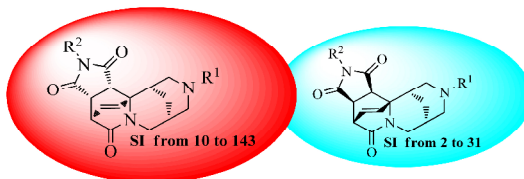


Рисунок 1 - Индексы селективности ($SI = CC_{50} / IC_{50}$) синтезированных производных

На основании результатов «time-of-addition» эксперимента установлено, что активные « α -эндо» аддукты проявляют максимальную ингибирующую способность в завершающей стадии жизненного цикла вируса гриппа. Методом молекулярного докинга (Schrödinger Suite 2018-1) оценена возможность их взаимодействия с активными сайтами вирусных мишеней, соответствующих этой стадии – NA , PA_N , $PB2$. Показано, что высокая вирус-ингибирующая активность наиболее активного « α -эндо» аддукта **10a** ($SI = 143$) определяется его взаимодействиями с ключевой аминокислотой последовательностью 5JUN активного сайта $PB2$ (нативный лиганд 6NU, рис. 2).

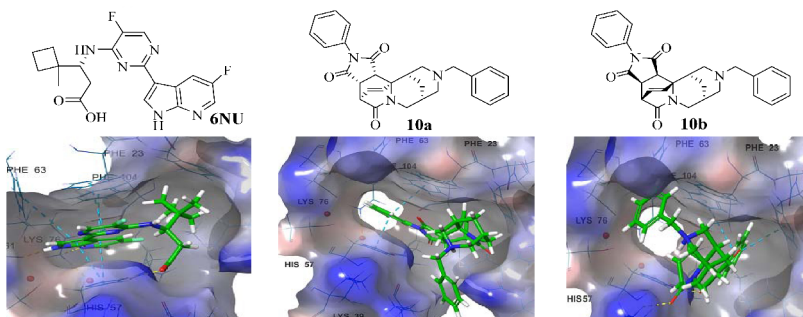


Рисунок 2 – Способы расположения нативного лиганда 6NU и 10a, 10b в активном сайте 5JUN PB2 домена полимеразы вируса гриппа А

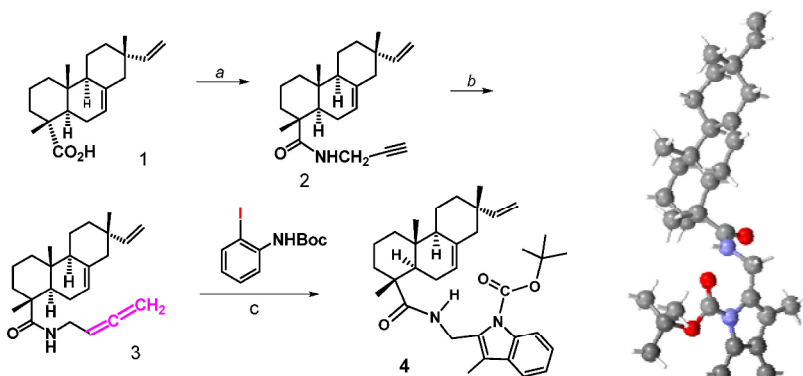
Наблюдаемая низкая вирус-ингибирующая активность «β-эндо» аддуктов может быть объяснена иным способом их расположения в активном сайте 5JUN, где молекула полностью «разворачивается» (пара **10a** и **10b** на рис. 2).

Исполнители – к.х.н. И.П. Цыпышева, к.х.н. А.В. Ковальская, к.х.н. С.С. Борисевич, П.Р. Петрова (УФИХ УФИЦ РАН), к.б.н. В.В. Зарубаев (Институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, С.-Петербург).

Трициклический дитерпеноид изопимаровой кислоты в синтезе антибактериальных агентов

Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория медицинской химии

Предложен эффективный способ синтеза N-(бута-2,3-диенил)карбоксиамида изопимаровой кислоты. На основе реакции кросс-сочетания–циклизации с орто-замещенными анилинами осуществлен синтез бифункциональных гибридных соединений типа трициклический дитерпеноид – индольный алкалоид с амидным линкером.



a: 1) CO₂Cl₂, CH₂Cl₂ 2) HCl.NH₂CH₂C≡CH, CH₂Cl₂, Et₃N, rt; b: CuI, (HCHO)_n, i-Pr₂NH, 1,4-dioxane, 100°C, 10 h; c: Pd(PPh₃)₄, Ce₂CO₃, DMF, 80°C.

M.A. Gromova et al. *ChemistryOpen*, 2018, 7, 890-901, doi:10.1002/open.20180020

В ряду производных изопимаровой кислоты найдены соединения, обладающие значительной антибактериальной активностью в отношении культуры золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* 209p (бактерицидное действие: МБК 12.5–500 мкг/кг; бактериостатическое действие МИК 6.25–500 мкг/кг).

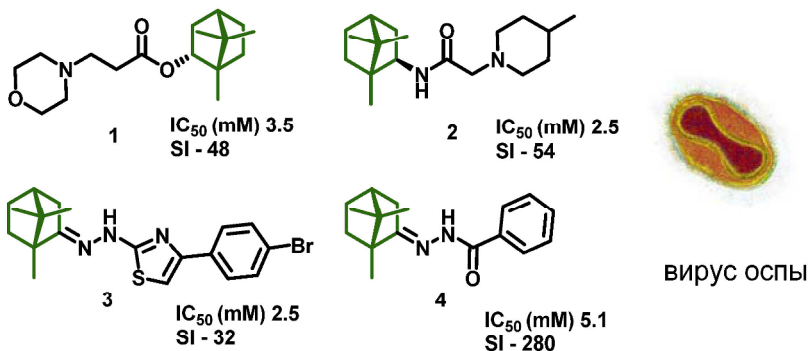
Руководитель работы – д.х.н., профессор Э.Э. Шульц; исполнители – к.х.н. М.А. Громова, д.х.н. Ю.В. Харитонов (Новосибирский институт органической

химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН), к.м.н. Л.Г. Бурова (Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России).

Новый класс эффективных ингибиторов вируса осповакцины

Новосибирский институт органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, лаборатория медицинской химии

С целью поиска новых эффективных агентов, обладающих широким спектром противовирусной активности, синтезирована библиотека соединений на основе доступных монотерпенов: (–)-борнеола, (+)-изоборниламина и (+)-камфоры. Особое внимание было уделено поиску ингибиторов особо опасной вирусной инфекции – натуральной оспы. Совместно с исследователями ГНЦ «Вектор», с использованием безопасного вируса из семейства Orthoroxvirus – Vaccinia virus показана эффективность синтезированных соединений. Наибольшую активность проявили агенты, содержащие сложноэфирный **1** или амидный линкер **2** и насыщенный N-гетероциклический фрагмент и соединения на основе гидразона камфоры **3**, **4**.



K.S. Kovaleva et al. MedChemCommun 2018, doi:10.1039/C8MD00442K

A.S. Sokolova et al. MedChemCommun 2018, 9 (10), 1746-1753; doi:10.1039/c8md00347e.

A.S. Sokolova et al. Chemistry & Biodiversity 2018, 15 (9), e1800153; doi 10.1002/cbdv.201800153.

Проведено изучение связи структуры соединений с проявляемой противовирусной активностью. Выявленные агенты по своей активности сравнимы или превосходят препарат сравнения – цидофовир. Активность соединений подтверждена на вирусе натуральной оспы.

Руководители работы – д.х.н., проф. Н.Ф. Салахутдинов (Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, НГУ), д.б.н. Л.Н. Шишкина (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»), исполнители – к.х.н. О.И. Яровая, к.х.н. А.С. Соколова, асп. К.С. Ковалёва, (Новосибирский институт органической химии им.

Н.Н. Ворожцова СО РАН), Н.И. Бормотов (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»), к.х.н. Ф.И. Зубков, д.х.н. В.Н. Хрусталёв (Российский университет дружбы народов), Р.А. Новиков (Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта РАН), П.В. Дороватовский (НИЦ «Курчатовский институт»), к.б.н. В.В. Зарубаев (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера).

1.4. Препараты для лечения заболеваний нервной системы

Доклинические испытания нейропротектора с новым механизмом мультитаргетного действия

Институт физиологически активных веществ РАН.
142432 Черноголовка, Северный проезд, 1

Проводятся доклинические испытания оригинального нейропротектора с новым механизмом мультитаргетного действия, являющегося конъюгатом тетрагидро-гамма-карболина с мемантином. Соединение эффективно подавляет открытие пор митохондриальной проницаемости ($IC_{50} = 10.0 \mu M$), стимулирует полимеризацию тубулина (до $330 \pm 40\%$ от контроля), является избирательным ингибитором бу-хирилхолинэстеразы ($IC_{50} = 5.4 \pm 0.4 \mu M$) и одновременно блокирует как внутри-канальный сайт NMDA-подтипа глутаматных рецепторов ($IC_{50} = 27.4 \pm 4.1 \mu M$), так и аллостерический периферийный сайт ($IC_{50} = 10.4 \pm 2.9 \mu M$). Как результат, препарат оказывает выраженное защитное действие на *in vitro* моделях нейро-дегенерации и улучшение когнитивных функций и памяти на моделях амнезии *in vivo* в тесте водного лабиринта (Рис. 1).

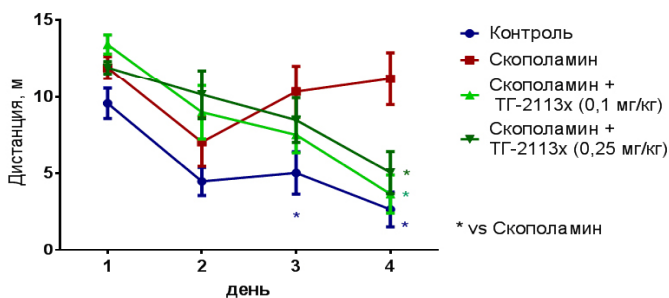


Рис. 1. Улучшение пространственной памяти (дистанция, пройденная в поиске скрытой платформы) при ежедневном введении препарата ТГ-2113 в тесте водного лабиринта у мышей, подвергнутых амнезии действием нейротоксина скополамина

Фундаментальная часть работы поддержана проектом РНФ (14-23-00160), а доклинические испытания проводятся в соответствии с Государственным контрактом от Министерства науки и высшего образования (№14.Н08.11.0138).

Руководитель работ: член-корреспондент РАН С.О. Бачурин. Ответственный исполнитель к.х.н. Шевцова Е.Ф.

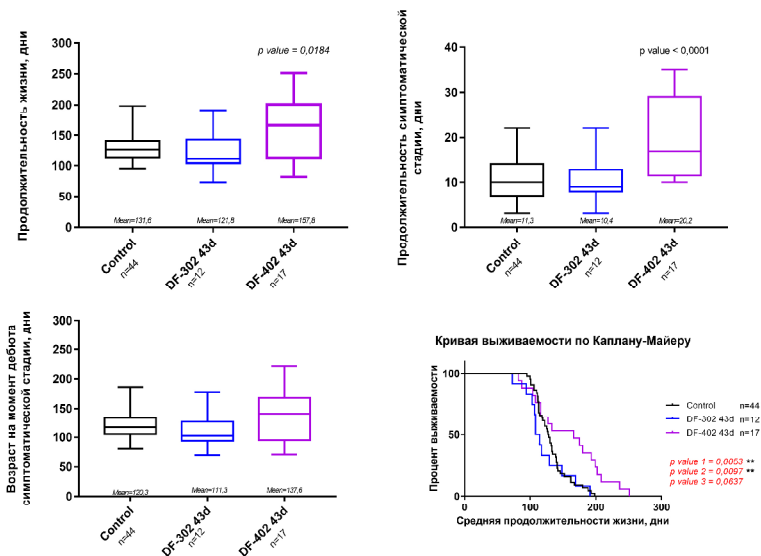
Angelova PR, Vinogradova D, Neganova ME, Serkova TP, Sokolov VV, Bachurin SO, Shevtsova EF, Abramov AY. Pharmacological Sequestration of Mitochondrial Calcium Uptake Protects Neurons Against Glutamate Excitotoxicity. *Mol Neurobiol.* 2018 Jul 14. doi: 10.1007/s12035-018-1204-8

Новые перспективные соединения для патогенетической терапии нейродегенеративных заболеваний, связанных с патологической агрегацией белков

*Институт физиологически активных веществ РАН.
Черноголовка 142432, Северный пр.1.*

Неконтролируемая агрегация белков, сопровождающаяся формированием специфических включений, является важной составляющей патогенеза многих распространенных нейродегенеративных заболеваний, известных как протеинопатии. Результаты работ по изучению нейропротекторного действия отечественного препарата Димебон (Latrepidine) и его биоизостерных аналогов в ряду гамма-карболинов в ИФАВ РАН совместно с коллегами из РНИМУ им. Н.И.Пирогова и Университетом Кардиффа показали способность соединений этого ряда модулировать течение нейродегенеративного процесса в *in vitro* и в *in vivo* модельных системах. Так, на трансгенной модели бокового амиотрофического склероза (линия мышей Thy-1/FUS^[1-359]) препарат DF402 вызывал задержку в проявлении симптоматики на 10–15%, продление симптоматической стадии до 50% и суммарную продолжительность жизни до 20% (Рис. 1). Накопленные данные позволяют рассматривать гамма-карболины в качестве перспективной основы для разработки патогенетической терапии протеинопатий.

Руководители работ: член-корр. РАН С.О. Бачурин, член-корр. РАН В.И. Скворцова, д.м.н. проф. Н.Н. Нинкина.



В.И. Скворцова, С.О. Бачурин, А.А. Устюгов, М.С. Кухарский, А.В. Дейкин, В.Б. Бухман, Н.Н. Нинкина. Перспективы использования гамма-карболинов для разработки патогенетической терапии протеинопатий. *Acta Naturae*, 2018, 10, № 4, с.54-57.

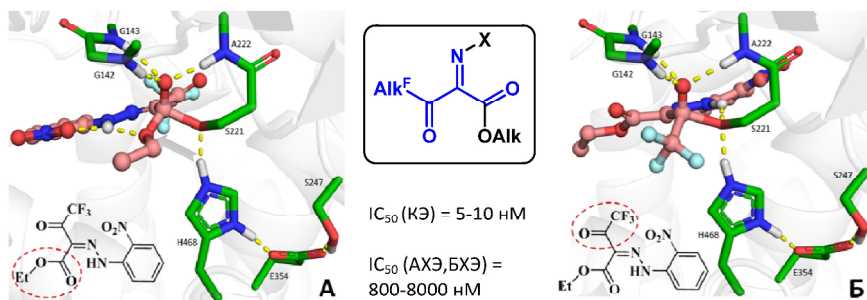
Селективные ингибиторы карбоксилэстеразы на основе полифторалкил-2-имино-1,3-дионового скаффолда

Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения РАН, Екатеринбург*

Карбоксилэстеразы (КЭ) являются ключевыми ферментами гидролитического метаболизма многочисленных лекарственных средств, содержащих сложноэфирную, карбаматную или амидную группировку.

Для создания эффективных ингибиторов КЭ был предложен оригинальный полифторалкил-2-имино-1,3-дионовый скаффолд, объединяющий в одной молекуле два известных хемотипа – трифторметилкетонный и 1,2-дионовый фрагменты, которые обуславливают ингибиторную активность и селективность в отношении КЭ. Найдены высокоэффективные и селективные ингибиторы КЭ – алкил-2-арилгидразинилиден-3-оксо-3-полифторалкилпропионаты (фоксины), ингибирующие КЭ в наномолярном диапазоне при существенно меньшей активности в отношении холинэстераз (АХЭ и БХЭ), обладающие низкой острой токсичностью и хорошим ADMET профилем.



С использованием методов молекулярного докинга и комбинированных методов квантовой механики/молекулярной механики показано, что высокая ингибиторная активность фоксинов обусловлена их связыванием в активном сайте КЭ как с образованием классического тетраэдрического интермедиата по сложноэфирной группе (А), так и с образованием «аналогов переходного состояния» по трифторметилкетонной группе (Б).

Н.П. Болтнева, Г.Ф. Махаева, Е.В. Щегольков, Я.В. Бургарт, В.И. Салоутин, *Biomed. Chem. Res. and Methods*, 2018, **1**, e00026; DOI: 10.18097/BMCRM00026

Полученные результаты показывают перспективность найденных соединений для регуляции скорости карбоксилэстеразного гидролиза и рационального использования лекарственных препаратов со сложными группами.

Руководители: член-корр. РАН В.И. Салоутин, к.х.н. Г.Ф. Махаева.

Аналоги Димебона, обладающие высокой биологической активностью и оптимальным комплексом фармацевтически значимых физико-химических свойств, для создания нейропротекторов нового поколения

Институт химии растворов РАН

Синтезированы новые производные лекарственного препарата Димебон как потенциальные нейропротекторы. На основании биологических тестов показано, что все исследованные соединения способны осуществлять глутаматиндуцированный захват ионов кальция в синапсомы коры головного мозга крыс и позитивно модулировать работу ионотропных AMPA-рецепторов. Соединение с метильной группой обладает наибольшей биоактивностью и может быть рекомендовано для дальнейших *in vivo* испытаний. Изучено влияние термофизических и протолитических свойств соединений на растворимость в фармацевтически значимых средах. Установлена взаимосвязь молекулярной структуры веществ, физико-химических свойств и проявляемой в данном тесте биологической активности. Выполненные фундаментальные исследования направлены на оптимизацию поиска высокоэффективных препаратов для терапии нейродегенеративных заболеваний.



Авторы работы: к.х.н. Блохина С.В., к.х.н. Ольхович М.В., к.х.н. Шарапова А.В.

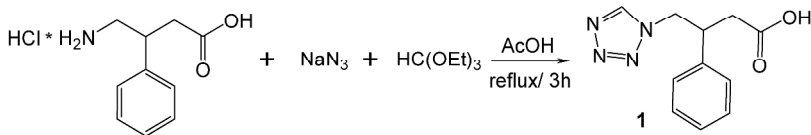
[1] Blokhina S., Ol'khovich M., Sharapova A., Effect on AMPA receptors and lipophilicity of substituted pyridoindoles as potential neuroprotectors, 2018, *Chemical Papers*, DOI: 10.1007/s11696-018-0595-3.

[2] Blokhina S.V., Sharapova A.V., Ol'khovich M.V., Ustinov A., Perlovich G.L. New derivatives of hydrogenated pyrido[4,3-b]indoles as potential neuroprotectors: Synthesis, biological testing and solubility in pharmaceutically relevant solvents. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2018, 26, 801–809. (quartile 1; IF = 3.11; doi.org/10.1016/j.jsps.2018.04.003).

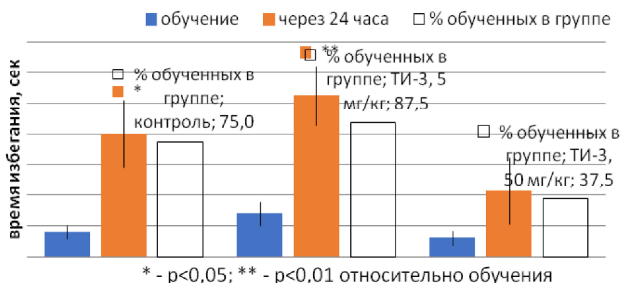
Биоизостерический тетразолсодержащий аналог Фенибута. Ноотропная и антиаутистическая активности

*Санкт-Петербургский государственный
технологический институт (технический университет)*

Фенибут – оригинальное отечественное лекарственное средство, обладающее ноотропной активностью. Входит в унифицированную «аптечку космонавта». Тетразольный цикл рассматривается как биоизостерический, метаболитически стабильный аналог *цис*-амидной и карбоксильной групп. В рамках совместной работы с резидентом Калужского фармацевтического кластера (Альянс компетенций «Парк активных молекул», г. Обнинск) синтезированы и запатентованы [RU 2612791. 13.03.2017 г., Бюл. №8: Средства, улучшающие процесс обучения, память и когнитивные функции, а также для симптоматической терапии при аутистических расстройствах.] биоизостерические аналоги Фенибута, для которых выполнены комплексные исследования *in vivo* ноотропной и антиаутистической активности. Наиболее перспективным лекарственным кандидатом является 4-[тетразол-1-ил]-3-фенилбутановая кислота **1**.



Исследована мнемоторпная активность фенильного аналога гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), Фенибута (контроль) и, соответственно, его тетразолсодержащего аналога **1** (ТИ-3) в тесте условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ); «Step-down avoidance» (Vignisse at al., 2011).



Показано, что введение соединения **1** (ТИ-3) в дозе 5 мг/кг приводит к существенному улучшению качества воспроизводимости рефлекса (сход с платформы во время обучения – красный столбец) и росту числа обученных животных в группе (пустой столбец). По результатам данного тестирования и других *in vivo* исследований впервые синтезированное в СПбГТИ(ТУ) соединение **1** (ТИ-3) включено в список наиболее перспективных молекул в портфолио Калужского фармкластера.

Руководитель работы от СПбГТИ(ТУ) – проф. Островский В.А.

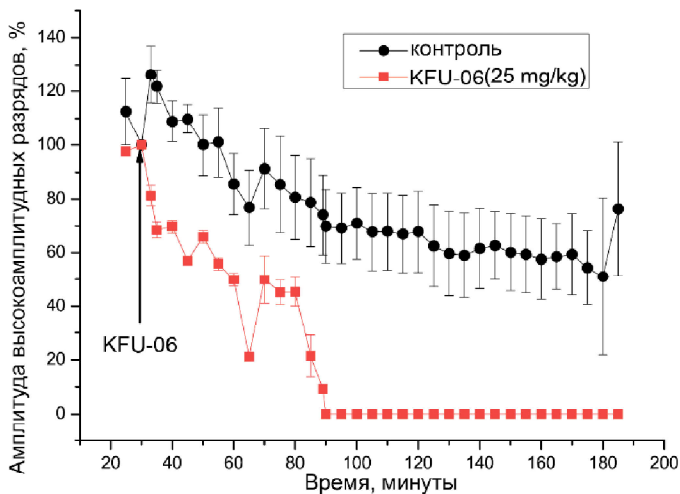
Инновационное противоэпилептическое лекарственное средство

*Казанский федеральный университет,
Научно-образовательный центр фармацевтики*

В НОЦ фармацевтики КФУ разработано соединение KFU-06 (6-сульфонилметилзамещенное производное пиридоксина) – первое в своей структурной группе средство для лечения эпилепсии. Механизм его действия основан на ингибировании глутаматергической передачи, активации высвобождения ГАМК из пресинаптических нейронов при одновременном ингибировании постсинаптических ГАМК(A) рецепторов. KFU-06 проявляет высокую противосудорожную активность на *in vivo* моделях тяжелых эпилептических припадков в сочетании с высокой безопасностью. KFU-06 после приема внутрь практически полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте и хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер. Характеризуется низкой острой токсичностью: $LD_{50} > 5000$ мг/кг (мыши и крысы внутрижелудочно).

Фармакологические свойства KFU-06 были изучены на модели максимального электрошока (МЭШ), а также на моделях судорог, индуцированных пенициллином и коразолом на мышах и крысах. KFU-06 вводился внутрижелудочно или внутрибрюшинно в диапазоне доз от 1 до 250 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовался вальпроат натрия. KFU-06 показывает ярко выраженную

активность на модели судорог, вызванных пенициллином (см. рис.). Вальпроат натрия в данной модели не проявляет активности.



Штырлин Ю.Г. и соавт. Производное пиридоксина для лечения эпилепсии. Патент РФ №2650523, 2017. Международная РСТ заявка на патент RU 2650523 (подана 9 сентября 2018).

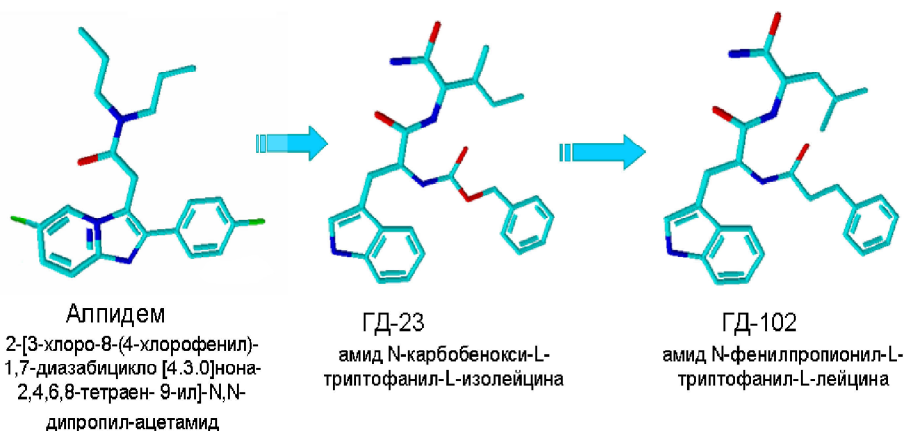
В настоящий момент препарат на основе KFU-06 находится на заключительных этапах доклинических исследований. Начата подготовка к клиническим испытаниям.

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин. Исполнители: М.С. Дзюркевич, Е.В. Герасимова, А.Г. Иксанова и др.

Дипептидные лиганды TSPO

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

В НИИ фармакологии имени В.В. Закусова под руководством член-корр. РАН Гудашевой Т.А. развивается оригинальная стратегия создания фармакологически активных дипептидов на основе топологического сходства со структурой известных непептидных лекарственных средств «drug-based peptide design» [Гудашева Т.А., ИАН, 2015]. С использованием этой стратегии на основе структуры аллидема, пиразолпиримидинового лиганда 18 kDa транслокаторного протеина (TSPO) сконструирован первый в мире дипептидный лиганд TSPO – амид N-карбобензоксипептидофанил-L-изолейцина (ГД-23).



*Gudasheva T.A. et al. Med. Chem. 2019, V.15
Deeva O.A. et al. Doklady biochem.&biophys. 2019, 484 (2)*

У дипептида ГД-23 была выявлена анксиолитическая активность в тестах открытого поля со световой вспышкой и приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ) в интервале доз 0.05–1.0 мг/кг при внутривнутрибрюшинном и пероральном введении у мышей. Доказано, что анксиолитический эффект ГД-23 опосредован взаимодействием с TSPO, поскольку селективный антагонист TSPO, соединение РК11195, полностью блокировал анксиолитическую активность дипептида. Ингибиторы синтеза нейростероидов финастерид и трилостан при введении до ГД-23 предотвращали его анксиолитический эффект у мышей CD1 в тесте ПКЛ, что подтверждает характерный для лигандов TSPO нейростероидогенный механизм действия этого дипептида. Изучение связи анксиолитической активности и структуры в ряду синтезированных аналогов ГД-23 показало, что активность зависит от природы и конфигурации аминокислотных остатков, от природы C-замещения и от длины N-ацильного радикала. Данные молекулярного докиривания ГД-23 в активный центр TSPO вместе с результатами изучения связи структуры и анксиолитической активности в ряду аналогов ГД-23 позволили уточнить структуру дипептидного лиганда: алифатический остаток изолейцина в структуре ГД-23 был заменен на остаток лейцина, бензилоксикарбонильный радикал при аминогруппе триптофана – на остаток фенилпропионовой кислоты. На этой основе был сконструирован новый дипептидный лиганд, амид фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102), обладавший анксиолитической активностью уже в дозах 0.01–1.0 мг/кг, на порядок меньших, чем ГД-23. Лигандные свойства ГД-102 были подтверждены ингибиторным фармакологическим анализом с помощью антагониста TSPO РК11195.

Таким образом, нами впервые в мире получены фармакологически активные дипептидные лиганды TSPO, которые могут стать основой для создания новой группы быстродействующих и безопасных анксиолитиков.

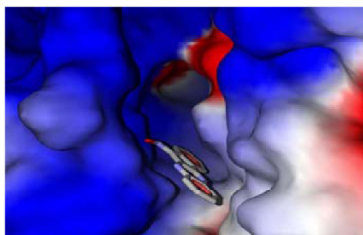
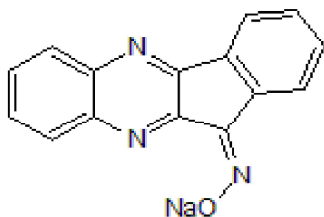
Руководители работы – член-корр. РАН Т.А. Гудашева и академик РАН С.Б. Середенин, исполнители н.с. О.А. Деева, проф. РАН М.А. Яркова.

1.5 Средства для лечения сердечно-сосудистых патологий

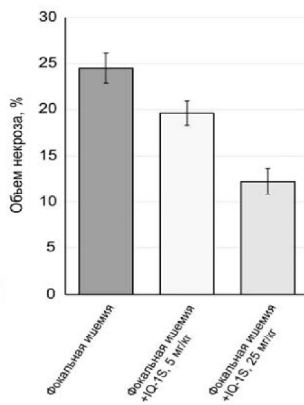
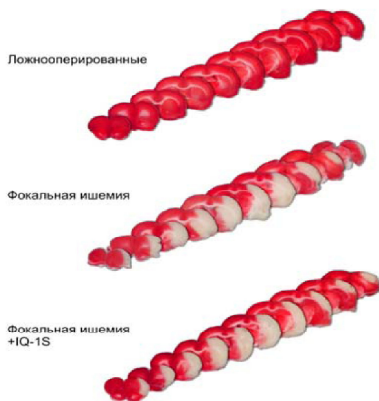
c-JunN-терминальная киназа (JNK) – новая мишень для поиска и разработки инновационных сердечно-сосудистых средств

НИИФиРМ им Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ, НИ ТПУ

Теоретически обоснован поиск нового класса лекарственных средств для лечения тяжелых заболеваний (ишемического инсульта, инфаркта миокарда) и других заболеваний сердечно-сосудистой системы (антериальной гипертензии) среди ингибиторов JNK.



Синтезированы натриевая соль 11Н-индено[1,2-б]хиноксалин-11-он-окси-ма (IQ-1S) и оксимы других соединений, обладающий планарной структурой и способных избирательно взаимодействовать с активным центром с-JunN-терминальная киназа (JNK).



На моделях острой ишемии головного мозга и миокарда продемонстрирована высокая нейро- и кардиопротекторная активность этих соединений.

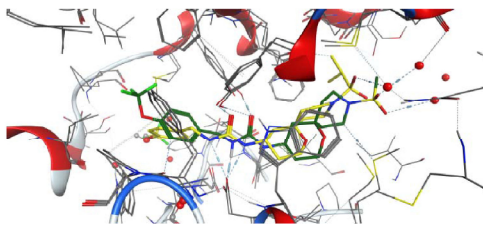
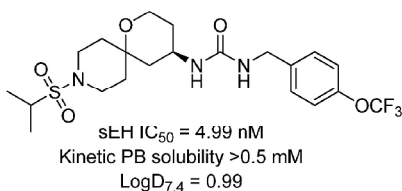
Руководители работы – профессор М.Б.Плотников (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ), профессор А.И. Хлебников (НИ ТПУ), И.А. Щепеткин (университет штата Монтана, Бозман, США), Д.Н. Аточин (Гарвардская медицинская школа, Чарльзтаун, Массачусетс, США).

Спироциклические ингибиторы растворимой эпоксигидролазы

Санкт-Петербургский государственный университет,
лаборатория химической фармакологии

Спироциклические соединения представляют собой особенно интересный с точки зрения дизайна биологически активных соединений тип скаффолдов. Обладая «врожденной трехмерностью», спироциклы способны обеспечить более высокую степень комплементарности к белковым мишеням (также трехмерным объектам) в сравнении с плоскими ароматическими скаффолдами, на которых базировалось подавляющее большинство соединений, предназначенных для биологического скрининга.

Ранее мы разработали удобный метод синтеза 1-окса-9-азаспиро[5.5]ундеканов, замещенных по положению 4, по реакции Принса. Располагая арсеналом таких уникальных билдинг-блоков, мы задались целью разработать новый тип низколипофильных ингибиторов растворимой эпоксигидролазы (soluble epoxide hydrolase или sEH) – важной мишени в области сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления и боли. В результате итеративного синтеза и тестирования (при поддержке компьютерного моделирования методом докинга соединений в кристаллическую структуру фермента) было найдено наиболее активное рацемическое соединение. Энантиомеры были разделены, и установлено, что (–)-энантиомер в 10 раз менее активен по сравнению со своим антиподом. Соединение оказалось прекрасно растворимым в фосфатном буфере (за счет своей крайне низкой липофильности), метаболически стабильным и орально биодоступным. Получена и разрешена кристаллическая структура разработанного ингибитора с ферментом, которая подтвердила правильность предсказанного докингом режима связывания в активном сайте.



Lukin, A. et al. Discovery of Polar Spirocyclic Orally Bioavailable Urea Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase. *Bioorg. Chem.* **2018**, 80, 655-667.

Руководитель работы – профессор РАН Красавин М.Ю.; исполнители – к.х.н. А.Ю. Лукин (МИРЕА), И.О. Константинов (ИОХ РАН им. Зелинского), работа выполнена совместно с университетами Франкфурта и Восточной Финляндии.

Доклинические исследования нового антиаритмического лекарственного средства на основе алкалоида лаппаконитина

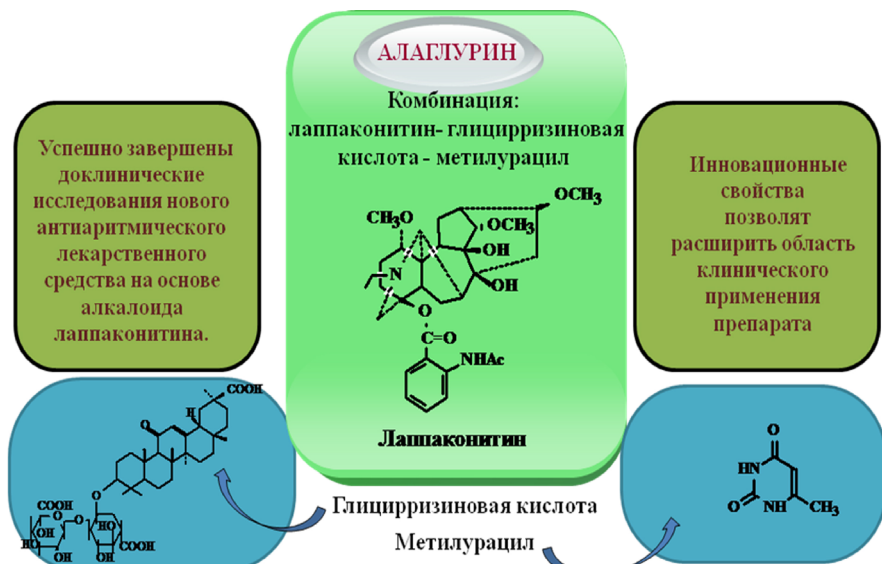
УФИХ УФИЦ РАН

Область применения разработки: Медицинский препарат для профилактики и лечения нарушений сердечного ритма.

Потребность страны и региона в данном препарате: Проблема профилактики и лечения злокачественных нарушений сердечного ритма – одна из наиболее актуальных задач, стоящих перед современной кардиологией. Предлагаемое лекарственное средство позволит расширить ассортимент лекарственных антиаритмиков. Препарат будет дешевле, эффективнее, менее токсичен и позволит расширить область клинического применения и повысить комплайнс (приверженность) пациентов к лечению.

Имеющиеся на рынке аналоги, их сравнение с предлагаемым: По спектру антиаритмической активности препарат аналогичен Аллапинину, но менее токсичен и проявляет антиаритмическое действие в существенно меньших дозах, что имеет важное значение для больных при длительном использовании.

Степень внедрения разработки: Проведены доклинические испытания, готовится досье для подачи в Фармкомитет для получения разрешения клинических испытаний.

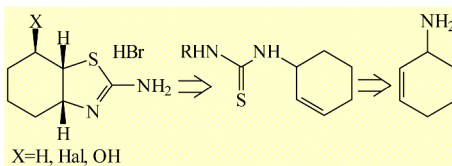
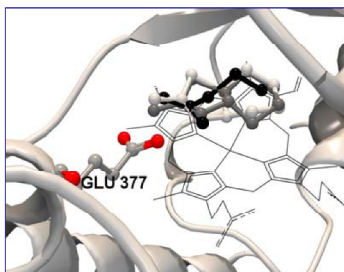


Авторы разработки – Юнусов М.С., Муринов Ю.И.Б, Цырлина Е.М., Юнусова С.Г., Зарудий Ф.С., Крьюжановский С.А., Цорин И.Б. Антиаритмическое лекарственное средство // Патент РФ№2664668, опублик. БИ №24 от 21.08.2018.

Получение антигипотензивных агентов продолжительного действия

Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Институт физиологически активных веществ РАН

В рамках исследований по дизайну и синтезу новых ингибиторов фермента синтазы оксида азота, обладающих продолжительным антигипотензивным действием, предложены структуры бициклических изотиомочевин, полученных путем необычной изостерической замены моноцикла в соединении-лидере 2-амино-2-тиазолине бициклической группировкой. Разработана эффективная и удобная в препаративном плане схема синтеза целевых соединений, включающая в себя в качестве ключевой стадии реакцию циклизации *трет*-бутил- или бензоил-замещенных 3-циклогекс-2-ен-1-тио-мочевин.



Synthesis and antihypotensive properties of 2-amino-2-thiazoline analogues with enhanced lipophilicity.
Mendeleev Communications, 2018, 28, 390.

Биотестирование *in vivo* проведено на модели острого эндотоксического шока, вызванного липополисахаридом, на крысах Wistar. Показано, что тип заместителя в синтезированных гексагидро-1,3-бензотиазол-2-аминах играет решающую роль в их сосудосуживающих свойствах. Для одного из полученных соединений – гидробромида (3aRS,7aSR)-3a,4,5,6,7,7a-гексагидро-1,3-бензотиазол-2-амин – обнаружена способность вызывать значительный и продолжительный антигипотензивный эффект в экспериментах *in vivo*.

Wistar rats with LPS stimulated acute vasodilatation shock:



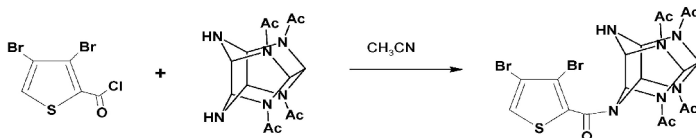
Cpd (X=H) causes strong and prolonged (> 90 min) antihypotensive effect

Руководители работы – проф. О.Н. Зефирова, член-корр. С.О. Бачурин; исп. – к.х.н. Е.В. Нуриева, к.х.н. А.Н. Прошин, к.х.н. Т.П. Трофимова (Институт физиологически активных веществ РАН, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова), совместно с д.х.н. М.В. Филимоновой (Медицинский радиологический научный центр РАМН).

**Лекарственное средство на основе производных гексаазазиворцитана
для терапии болевого синдрома различной этиологии**

НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ; ИПХЭТ СО РАН

Синтезирована молекула – перспективный кандидат в лекарственное средство – 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана (тиовюрцин) для создания на его основе конкурентоспособного препарата анальгетика. Доклинические исследования тиовюрцина проводятся на базе НИИФиРМ имени Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ.



4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)- 2,6,8,12-тетраацетил-2,4,6,8,10,12-гексаазатетрацикло[5,5,0,0^{3,11},0^{5,9}]додекана («тиовюрцин»)

К настоящему времени выполнено исследование специфической активности, острой и хронической токсичности, фармакокинетики. Продолжается изучение механизма действия тиовюрцина.

Анальгетический эффект	Выраженный эффект продемонстрирован на моделях термического теста (TRPV1, возможен центральный эффект), глубокой висцеральной боли (TRPV1, центральный эффект), формалинового отека (TRPA1).
Острое неспецифическое воспаление	Умеренный противовоспалительный эффект на модели карагенинового отека.
Острое специфическое воспаление	Выраженный анальгетический эффект выявлен на моделях капсаицинового отека (TRPV1), брадикининового отека (TRPV1), отека с арахидоновой кислотой (возможно TRPV1).
Хроническое воспаление	Не эффективен.
Побочные эффекты	Не оказывает влияния на слизистую желудка, нет эффекта отмены, нет лекарственной зависимости.
Механизм действия	Предположительно антагонист TRPA1 и TRPV1, возможен центральный механизм.
Токсикология	Не токсичен.
Фармакокинетика	Быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и активно распределяется в ткани и органы крыс. Предполагается наличие активного метаболизма тиовюрцина.

Руководитель проекта: доктор биологических наук С.Г. Крылова (НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ)

Создание стимуляторов посттравматической регенерации тканей на основе производных пиримидин-4-она для разработки отечественного инновационного лекарственного препарата. Проект РНФ №16-15-00141

УФИХ УФИЦ РАН

Синтезированы и переданы на испытание более 60 производных урацила с различными заместителями. Для доклинических исследований *in vivo* в качестве стимуляторов репаративной регенерации были выбраны 6 соединений-лидеров. Изучено влияние этих соединений на репаративную регенерацию на моделях регенерации эпителиальной (эпидермис кожи), нервной (седалищный нерв) и костной (бедренная кость) тканей.

Показано, что выраженный стимулирующий эффект соединения RG2 на регенерацию эпидермиса кожи опосредован усилением экспрессии P2Y₁₂ и P2X₁ в кератиноцитах. Стимулирующий эффект на посттравматическую регенерацию периферического нерва препарата RG2 опосредован стимуляцией в чувствительных нейронах экспрессии P2Y₆ рецепторов. Наблюдается выраженный стимулирующий эффект препарата RG2 на посттравматическую регенерацию костной ткани, который опосредован усилением пролиферации и дифференцировки остеогенных клеток. Под влиянием RG2 к 15 суткам после травмы от края дефекта начинают формироваться пальцевидные выпячивания соединительной ткани, покрытые мезенхимальными клетками.



Микрофотография области дефекта костной ткани под влиянием препарата RG2. Слева визуализируется край дефекта.

Получено положительное решение о выдаче патента, заявка «Композиция для стимуляции репаративной регенерации эпителиальной, нервной и костной тканей», № 2018127039/04(043111) от 23.07.18.

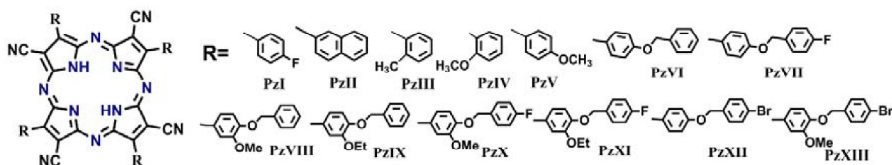
Руководитель работы – профессор Ю.И. Муринов; ответственные исполнители – д.х.н. Н.Н. Кабальнова, к.х.н. С.А. Грабовский (Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук), д.м.н. И.С. Рагинов, (Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности, Казань).

1.7. Диагностические и терапевтические препараты

Новые многофункциональные агенты для персонализированных биомедицинских технологий на основе флуоресцентных (цианоарил)порфиразиновых пигментов

ИМХ РАН им. Г.А. Разуваева

Получена серия новых флуоресцентных (цианоарил)порфиразиновых пигментов общей формулы:



На основе полученных соединений и их металлокомплексов с гадолинием (III) получены бимодальные (флуоресцентные.магнитно-резонансные) агенты диагностики опухолей, а также высокоэффективные сенсibilизаторы для фотодинамической терапии (ФДТ) онкологических заболеваний [Di.V. Yuzhakova, S.A. Lermontova, I.S. Grigoryev, I.V. Balalaeva, L.G. Klapshina et al. *In vivo* multimodal tumor imaging and photodynamic therapy with novel theranostic agents based on the porphyrazine framework-chelated gadolinium (III) cation. *BBA-General Subject* (2017) 3120–3130]

Проведенные с использованием новых потенциальных противораковых препаратов эксперименты *in vivo* показали блестящие результаты по выживаемости экспериментальных животных. Наблюдалась не только регрессия опухолей, но и полное выздоровление 70% животных после процедуры ФДТ.



Через 1 день после ФДТ
(А)



Через 4 недели после
ФДТ (В)



Через 6 месяцев после ФДТ
(С)

На рисунке показано ингибирование роста опухоли С26 после ФДТ (А,В) и фото полностью выздоровевших экспериментальных животных (С).

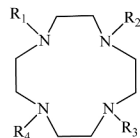
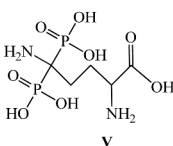
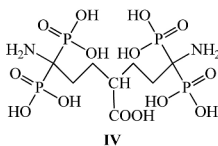
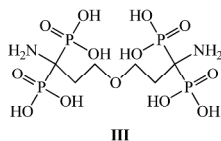
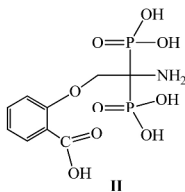
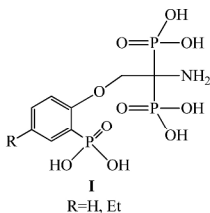
Уникальной особенностью полученных пигментов является высокая чувствительность их параметров флуоресценции (квантового выхода и времени жиз-

ни возбужденного состояния) к локальной вязкости. Это позволяет использовать такие препараты в качестве сенсоров внутриклеточной вязкости для мониторинга функционального состояния раковых клеток опухоли в процессе ФДТ в режиме реального времени, что обеспечивает существенную персонализации терапевтического воздействия. [Балалаева И.В., Шилиягина Н.Ю., Воденев В.А., Уткина А.В., Воловецкий А.Б., Лермонтова С.А., Клапшина Л.Г., Григорьев И.С., Гамаюнов С.В., Турчин И.В., Плеханов В.И. *Способ фотодинамической терапии с контролем эффективности в режиме реального времени*. Патент РФ №2672806 Приоритет от 07.12.2017]

Разработка остеотропных радиофармпрепаратов на основе новых фосфоновых кислот

*Институт физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН
Институт физиологически активных веществ РАН*

Современные РФП представляют собой комплексные (хелатные) соединения иона радионуклида с органическим лигандом. Органический лиганд селективно связывает и стабилизирует ион радионуклида и обеспечивает его накопление в исследуемом органе. Фосфоновые кислоты обладают высоким сродством к костному матриксу и, следовательно, являются перспективными соединениями для поиска остеотропных РФП.



- VIa** $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_2P(O)(OH)_2$;
VIb $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_2CH_2P(O)(OH)_2$;
VIc $R_1=R_2=R_3=R_4=CH_2CH_2CH_2P(O)(OH)_2$;
VI d $R_1=R_2=R_3=CH_2P(O)(OH)_2$; $R_4=$

Inorg. Chim. Acta, 2018, 478, 250-259; *ЖОХ*, 2018, 88 (9), 1431-1437;
Изв. АН. Сер. Хим., 2018, 12, 2184-2187.

В рамках создания новых остеотропных радиофармпрепаратов разработаны синтетически удобные методы получения фосфоновых кислот **I–VI**, в состав которых входят хорошо известные координирующие фрагменты – 2-оксифенилфосфоновой кислоты (**I**), салициловой кислоты (**II**), амидифосфоновых кислот (**III–V**) и циклена (**VI**). Впервые изучено комплексообразование полученных соединений со стабильными катионами Ga^{3+} и Sm^{3+} методами спектроскопии ЯМР 1H , ^{13}C и ^{31}P и потенциометрии. Методом радио-ТСХ исследовано взаимодействие некоторых полученных кислот с радионуклидами ^{68}Ga , ^{153}Sm и ^{188}Re . Посредством прямой радиометрии изучен характер биологического распределения некоторых радиофармпрепаратов ^{68}Ga , ^{153}Sm и ^{188}Re . Обнаружено умеренное накопление в костных тканях и повышенное накопление в местах костных переломов – моделях онкологических патологий – препаратов [^{153}Sm]Sm-III, [^{68}Ga]Ga-III, [^{68}Ga]Ga-VIa, [^{68}Ga]Ga-VId и [^{188}Re]Re-V.

Руководитель работы: академик А.Ю. Цивадзе (ИФХЭ РАН им. А.Н. Фрумкина).

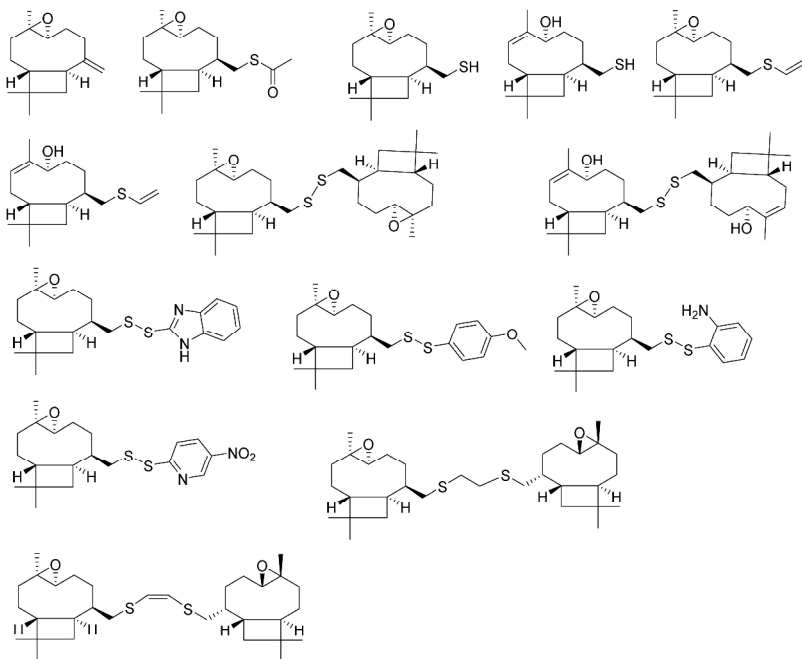
Ответственные исполнители: д.х.н. В.Е. Баулин (ИФАВ РАН), к.х.н. Г.С. Цебрикова (ИФХЭ РАН им. А.Н. Фрумкина), к.х.н. Г.Е. Кодина (ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России).

2. Новые синтетические и технологические подходы

Кариофилленовые антиоксиданты мембранопротекторы

Институт химии Коми НЦ РАН, Сыктывкар

На основе оксида кариофиллена синтезированы тиотерпеноиды (тиолы, виниловые тиоэферы, ди- и бис-сульфиды) с выходами до 80%. Установлено наличие антиоксидантных свойств полученных соединений в не клеточной (липиды головного мозга лабораторных мышей) и клеточной (эритроциты крови лабораторных мышей) модельных системах. Выявлено, что наибольшую антиоксидантную активность проявляют дисульфиды, а наибольшую мембранопротекторную активность – 4,5-эпоксикариофилланил-15-тиол.



Gyrdymova, Y. V. Caryophyllane thiols, vinyl thioethers, di- and bis-sulfides: antioxidant and membrane protective activities / Y. V. Gyrdymova, D. V. Sudarikov, O. G. Shevchenko, S. A. Rubtsova, P. A. Slepukhin, and A. V. Kutchin // Chemistry & Biodiversity. – 2017. – e1700296

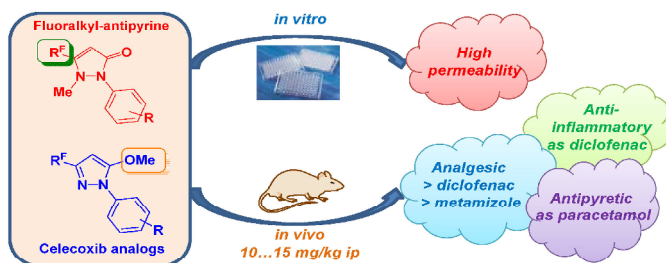
Исполнители: м.н.с. Гырдымова Ю.В., с.н.с. Судариков Д.В., Лаборатория химии окислительных процессов.

Методы получения 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов как фторированных аналогов антипирина

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

Разработаны методы получения 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов как фторированных аналогов антипирина и их изомеров, 1-арил-5-метокси-3-полифторалкилпиразолов, имеющих структурное сходство с целекоксибом. Для этого исследованы реакции метилирования 1-арил-3-полифторалкил-5-пиразололов, в результате чего предложены удобные методы для их хемоселективного О- и N-метилирования, а также установлены характеристичные признаки для определения строения изомерных продуктов. В результате биологического тестирования, выявлен CF₃-антипирин как соединение-лидер, проявляющий противовоспалительную и анальгетическую активности на уровне или значительно выше, чем диклофенак и анальгин, а жаропонижающее действие выше, чем у парацетамола.

Руководитель работы – чл.-корр. РАН В.И. Салоутин, ответственные исполнители – в.н.с., д.х.н., с.н.с. Я.В. Бургарт, с.н.с., к.х.н. Е.В. Щегольков, асп. Н.А. Агафонова (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН).



Medicinal Chemistry, 2018

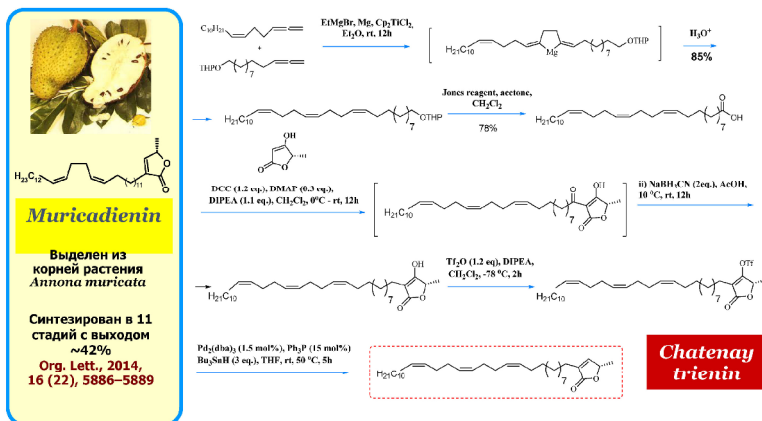
Синтез целевых соединений, в том числе энантимерно чистых

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

Синтезированы новые конъюгаты пурина и 2-аминопурина с аминокислотами, короткими пептидами и гетероциклическими аминами, которые показали высокую противотуберкулезную и противовирусную активность, в том числе в отношении штаммов, устойчивых к действию известных лекарственных препаратов. Синтезированные соединения могут служить основой для создания эффективных средств лечения туберкулеза и вирусных заболеваний. Разработаны методы синтеза целевых соединений, в том числе энантимерно чистых. Выявлены связи «структура–активность», которые позволяют сделать вывод о том, что противо-

реакции Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов с помощью реактивов Гриньяра (реакция Джемилева), реализован полный короткий синтез ацетогенина Chatenaytrienin – биопредшественника бис-тетрагидрофуранового ацетогенина, выделенного в минорных количествах из корней *Annona muricata* и проявляющего высокие противоопухолевые, противовирусные и антибактериальные свойства.

Ключевой синтон при получении целевого ацетогенина – (13Z,17Z,21Z)-дотриаконта-13,17,21-триеновая кислота синтезирована в две стадии с применением разработанной нами реакции кросс-цикломагнирования 6Z-гептадека-1,2,6-триена и пиранового эфира 13,14-пентадекадиенола с помощью EtMgBr в присутствии катализатора Sr_2TiCl_2 (5 мол.%) в условиях (20–22°C, Et₂O, 6 ч) с последующим окислением образующегося после гидролиза пиранового эфира (13Z,17Z,21Z)-дотриаконта-13,17,21-триенола реактивом Джонса с выходом ~78%. На завершающей стадии синтеза для формирования терминального α-замещенного бутенолида использована перегруппировка Фриса. Общий выход стереоизомерно чистого ацетогенина Chatenaytrienin составил ~62%.



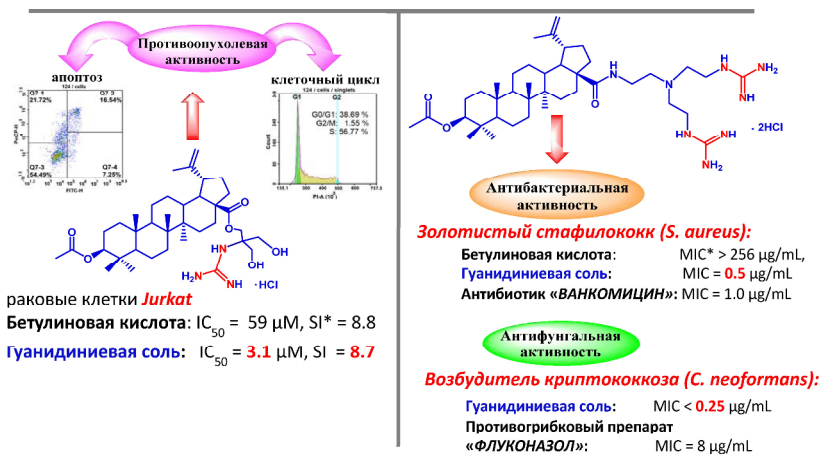
Руководители работы – член-корр. РАН У.М. Джемилев, д.х.н., проф. РАН В.А. Дьяконов; исполнители – к.х.н. Р.А. Туктарова, асп. С.Р. Ишмухаметова.

Противоопухолевая и противомикробная активность катионных C-28 гуанидиний функционализированных производных природных тритерпеновых кислот

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

С целью разработки малотоксичных противоопухолевых лекарственных средств на основе доступных природных тритерпенов осуществлен дизайн и синтез но-

вых катионных производных бетулиновой, урсоловой и олеаноловой кислот с гуанидиновыми группами в С-28 боковых цепях. В экспериментах *in vitro* на пяти линиях опухолевых клеток человека (Jurkat, K562, U937, НЕК и Hela) и на здоровых клетках фибробластах гуанидиний-функционализированные тритерпеноиды значительно (>19 раз) превосходили по противоопухолевой активности свои прототипы, нативные тритерпеновые кислоты, и продемонстрировали приемлемый индекс селективности по отношению к фибробластам человека. С использованием методов проточной цитометрии для выявленных соединений-лидеров был исследован механизм противоопухолевого действия. Результаты биологического исследования, проведенные на клеточной культуре Jurkat, свидетельствовали о том, что цитотоксическая активность гуанидиниевых производных тритерпеноидов обусловлена апоптотическими процессами клеточной смерти и индукцией остановки клеточного цикла в S-фазе. Гуанидиниевые соли бетулиновой и урсоловой кислот проявили хорошую антибактериальную активность против ванкомицин-резистентного золотистого стафилококка *S. aureus* (MIC = 0,5 мкг/мл). Антифунгальная активность этих соединений в отношении *C. neoformans* (MIC < 0.25 мкг/мл) была значительно выше активности известного противогрибкового препарата флуконазола (MIC = 8.0 мкг/мл).



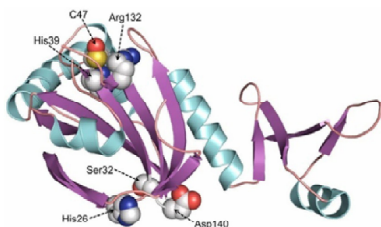
Руководитель работы – д.х.н. В.Н. Одинокоев; исполнители – к.х.н. А.Ю. Спивак, к.х.н. Р.Р. Халитова, к.х.н. Д.А. Недопёкина, д.м.н. Л.У. Джемилева, к.б.н. М.М. Юнусбаева, д.х.н. В.А. Дьяконов.

3. Высокомолекулярные природные соединения и их синтетические модификации

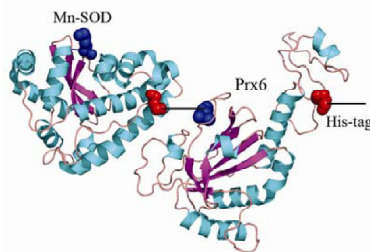
Защитные свойства пероксиредоксина 6 и его гомологов при патологиях, сопровождающихся окислительным стрессом

Институт биофизики клетки Российской академии наук - обособленное подразделение Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук»

Получен рекомбинантный человеческий пероксиредоксин 6 (Prx6) и его гомологи, обладающие широким спектром нейтрализуемых гидропероксидов как органической, так и неорганической природы. С целью увеличения терапевтической активности пероксиредоксинов методами генной инженерии получены различные модифицированные формы. В частности, были получены пероксиредоксины с PTD – пептидами, которые способствуют проникновению белков в клетки млекопитающих; получен химерный фермент (PSH), состоящий из пероксиредоксина 6 и Mn-супероксиддисмутазы, обладающий как пероксидазной, так и супероксиддисмутазной активностями.



Схематическая структура Prx6 человека



Схематическая структура химерного белка (PSH)

Испытания на животных показали высокую терапевтическую активность полученных рекомбинантных белков (диапазон эффективных концентраций 1–20 мг/кг) при лечении патологий, сопровождающихся развитием окислительного стресса, таких как поражения верхних дыхательных путей (под действием бактериальных липополисахаридов, химических и термических ожогов), ишемически-реперфузионные поражения внутренних органов (сердце, почки и кишечник), а также при действии ионизирующего излучения в сублетальных и летальных дозах (тотальное облучение). Введение пероксиредоксинов перед воздействием вышеупомянутых негативных факторов препятствует развитию окислительного стресса в пораженных тканях, эффективно подавляет апоптоз и некроз клеток, а

также способствует ускоренной регенерации тканей. Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что экзогенный Rgх6 и его гомологи имеют значительный терапевтический потенциал и могут рассматриваться в качестве потенциально перспективных препаратов в лечении различных заболеваний, патогенез которых связан с окислительным стрессом.

Руководитель работы – профессор В.И. Новоселов; исполнители – д.б.н. В.К. Равин, к.б.н. М.Г. Шарапов, к.б.н. Э.К. Мубаракшина, к.б.н. А.Е. Гордеева, Р.Г. Гончаров (ИБК РАН).

Физиологически активные белки

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН (Москва)

Ранее нами было показано, что белок Rru_A3730, известный как бактериальная L-аспарагиназа *Rhodospirillum rubrum* (RrA), представляет интерес в качестве потенциального противоопухолевого средства, а ее варианты с точечными аминокислотными заменами в районе 150 а.к.о.: RrA_{17N, K149E}, RrA_{E149R, V150P, F151T}, RrA_{17N, E149R, V150P}, RrA_{N17, K149E} обладают различной цитотоксической активностью и подавляют экспрессию hTERT субъединицы теломеразы и активность теломеразы как *in vitro*, так и *in vivo*.

По степени возрастания ингибирования активности теломеразы (и антипролиферативной активности) варианты RrA можно расположить в следующей последовательности: RrA_{17N, D60K, F61L} и RrA_{17N, A64V, E67K} (0%) < RrA_{E149R, V150P} (20%) < RrA_{17N, K149E} (80%) < RrA_{E149R, V150P, F151T} (83%) < RrA_{17N, E149R, V150P} (85%). Однако различий в кинетических свойствах, зависимости активности от ионной силы и значения оптимума pH у всех изученных мутантных форм L-аспарагиназы RrA не наблюдалось. Это можно объяснить тем, что внесенные в молекулу RrA аминокислотные замены 17N, E149R, V150P, F151T, влияющие на активность теломеразы, не затрагивают активный сайт фермента.

В результате секвенирования РНК лимфоцитов человека, мыши и крысы, трансфицированных геном *EndoG* или инкубированных с цисплатином, выявлено изменение уровня мРНК сплайс-вариантов 28-ми генов. Индукция *EndoG* и ингибирования теломеразы в результате альтернативного сплайсинга мРНК каталитической субъединицы теломеразы TERT является одним из механизмов супрессорного действия регуляторных Т-клеток на таргетные Т-, В- и НК-лимфоциты человека и мыши. Альтернативный сплайсинг мРНК *TERT* вызывает ингибирование теломеразы, укорочение теломер до критических значений, ингибирование клеточного цикла, переход лимфоцитов в состояние репликативного старения и апоптоз.

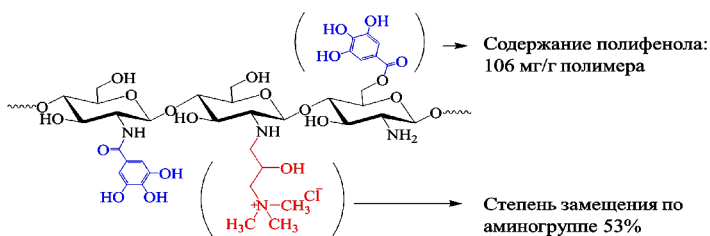
Изучен механизм действия EndoG на альтернативный сплайсинг мРНК *ДНКазы 1*. EndoG, благодаря своей РНКазной активности, вырезает из нкРНК небольшой (72 основания) РНК-олигонуклеотид, который комплементарен пре-мРНК целевого гена. Взаимодействие этого олигонуклеотида с пре-мРНК *ДНКазы 1* блокирует доступ ингибирующих сплайсинг белков к сайтам связывания на молекуле пре-мРНК и вызывает делецию экзона 4. Индуцированный EndoG альтернативный сплайсинг мРНК *ДНКазы 1* вызывает замедление развития апоптоза в лимфоцитах человека при их инкубации с блеомицином.

Руководители работы – д.б.н, профессор Н.Н. Соколов, – к.б.н. Жданов Д.Д., исполнители к.б.н. М.В. Покровская, к.б.н. С.С. Александрова, к.б.н. Д.В. Гришин.

Модифицированный биополимер с антигепариновой активностью

*ФИЦ Биотехнологии РАН,
Институт биоинженерии*

На основе низкомолекулярного хитозана $M_w = 28$ кДа было получено производное, содержащее в структуре фрагмент триметил аммониевый фрагмент и ковалентно связанный антиоксидант – галловую кислоту (КвХитГк) [1]. Полученное производное обладало повышенной антиоксидантной активностью и хелатирующей способностью. Ранее было показано, что кватернизированное производное хитозана обладало гемостатической активностью относительно нефракционированного или низкомолекулярного гепарина [2–4]. С увеличением степени замещения: числа аммонийных фрагментов в полимерной цепи, наблюдался рост агрегации тромбоцитов.



Структура кватернизированного хитозана с галловой кислотой

Анализировали влияние КвХитГк на время свертывания бедной тромбоцитами плазмы человека, содержащей гепарина, и оценивали действие конъюгата на гемолиз эритроцитов. В качестве препарата сравнения использовался антидот гепарина – сульфат протамина (СПТ). Производное хитозана продемонстрировало

преимущества в сравнении с контрольным антидотом: 1) в концентрациях более 0,185 мг/мл частично снижал анти-фактор Ха активность НМГ, но не увеличивал время свертывания в 1,5 раза в сравнении с контролем, в отличие от СПТ; 2) эффект повреждающий эритроцитарные мембраны в 1,5–2,0 раза меньше, чем при добавлении СПТ в концентрациях более 0,0143 мг/мл [1]. Таким образом, помимо более высокой антигепариновой активности, было продемонстрировано снижение влияния на гемолиз эритроцитов в интервале активных концентраций в сравнении с СПТ.

1. Дрозд Н.Н., Луньков А.П., Ильина А.В., Варламов В.П. *Нейтрализация антикоагулянтной активности гепаринов конъюгатом кватернизированного хитозана с галловой кислотой* // *Изв. Уфимского научного центра РАН*. 2018. № 3(2). С. 7-12
2. Шагдарова Б.Ц., Дрозд Н. Н., Ильина А. В., Логвинова Ю. С., Варламов В. П. Нейтрализация Антикоагулянтной Активности Гепарина N-[(2-Гидрокси-3-Триметиламмоний)Пропил] Хлорид-Производными Хитозана // *Прикладная Биохимия и Микробиология*. 2016.т.52, № 4. С. 421–428.
3. Drozd N. N., Shagdarova B. Ts., Il'ina A. V., Varlamov V. P. Effects of Chitosan Derivative N-[(2-Hydroxy-3-Trimethylammonium)Propyl]Chloride on Anticoagulant Activity of Guinea Pig Plasma // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. V. 163. № 3, P.321-324
4. Варламов В.П., Дрозд Н.Н., Ильина А.В., Шагдарова А.В., Логвинова Ю.С., Хантимирова Л.М. «*Антиагрегантное средство*», Патент РФ № 2 647 366, Оpubл. 15.03.2018, Бюлл. № 8 от 15.03.2018

Руководитель работы: профессор, дхн В.П.Варламов, Исполнители: к.х.н. А.В.Ильина, к.б.н. Б.Ц. Шагдарова, аспирант А.П.Луньков (все ФИЦ Биотехнологии РАН), д.б.н.Н.Н.Дрозд (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России).

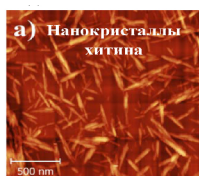
4. Наноконпозиты, системы доставки, новые материалы

4.1. Наноконпозиты, системы доставки

Гемосовместимостимые полисахаридные нанокристаллы и системы на их основе

*Институт химии Коми НЦ УрО РАН,
НМИЦ гематологии МЗ России*

Методом контролируемой кислотно-катализируемой деструкции получены агрегативно устойчивые гидрозоли анизотропных нанокристаллов полисахаридов различной морфологии, обладающие полифункциональной поверхностью, высокоупорядоченной надмолекулярной структурой, проявляющие способность к самоорганизации и фазовым жидкокристаллическим переходам.



Стерженьподооные частицы
Длина $\sim 200 \pm 40$ нм
Диаметр $\sim 7 \pm 3$ нм
 I_{sp} 0,89
 ξ -потенциал $+50 \pm 2$ мВ



Стерженьподооные частицы
Длина $\sim 150 \pm 40$ нм
Диаметр $\sim 8 \pm 5$ нм
 I_{sp} 0,90
 ξ -потенциал -41 ± 2 мВ



Дископодооные частицы
Диаметр $\sim 55 \pm 15$ нм
Толщина $\sim 10 \pm 4$ нм
 I_{sp} 0,80
 ξ -потенциал -38 ± 4 мВ

Torlopov M. A., Udoratina E. V. et al., Carbohydrate Polymers, 2018, 200, 162–172

Torlopov M. A., Udoratina E. V. et al., Cellulose, 2018, 25 (2), 1031–1046

Гидрозоли нанокристаллов полисахаридов протестированы на токсичность и их взаимодействие с белками плазмы и клетками крови экспериментальных животных и человека. Установлено, что соединения в концентрации 0,42 мг/мл плазмы/крови не влияли на результаты тестов АЧТВ, ПВ, ВРК, агрегацию тромбоцитов (АДФ⁻ и АДФ⁺), гемолиз эритроцитов. В присутствии нанокристаллов хитина в концентрациях от 0,63 до 1 мг/мл наблюдается незначительный антикоагулянтный (увеличение времени свертывания в тесте АЧТВ, снижение времени появления сгустка в тесте ВРК) и незначительный антиагрегантный (снижение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов) эффекты. *Drozd, N.N., Torlopov, M.A., Udoratina, E.V. et al. Bull Exp Biol Med, 2018, 164, 766-769.*

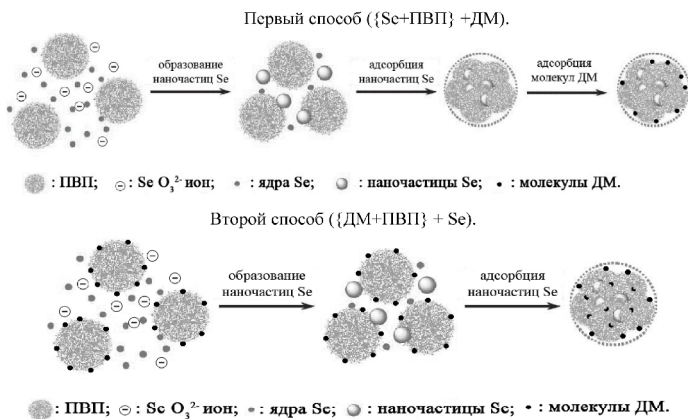
Таким образом, частицы полисахаридных нанокристаллов и их гидрозоли представляют интерес в качестве основы для создания биоматериалов, контактирующих с живыми тканями, покрытий, не провоцирующих тромбозы, систем доставки активных соединений методом внутривенной инъекции.

Руководитель работы – д.х.н. Рубцова С.А.; исполнители – к.х.н. Торлопов М.А., к.х.н. Удоратина Е.В. (Институт химии Коми НЦ УрО РАН ФГБУН ФИЦ «Коми НЦ УрО РАН»), д.б.н. Н.Н. Дрозд (ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ России, Москва).

Гибридные органо-неорганические наноструктурированные формы дауномицина

Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН)

С целью создания водорастворимых нетоксичных производных противоопухолевого антибиотика дауномицина (ДМ) разработаны два способа синтеза органо-неорганических композитов на основе ДМ, поливинилпирролидона (ПВП) и наночастиц селена (Se). ПВП использовался в качестве «добавочного» стабилизатора, так как наночастицы Se в присутствии ДМ агрегативно нестабильны. Первый способ заключался в предварительной стабилизации наночастиц Se молекулами ПВП с последующим введением ДМ. Второй способ реализовывался путем предварительного образования комплекса между ДМ и ПВП с последующим проведением реакции восстановления Se. Методами оптической спектроскопии, динамического и статического светорассеяния показано, что способ синтеза не влиял на величину средневесовой молекулярной массы синтезированных композитов, однако позволял изменять их структурную организацию и размеры. Эксперименты *in vitro* на клеточных линиях A375 melanoma и PC3 prostatic carcinoma показали высокую цитостатическую активность синтезированных композитов.



Kunper A.И. и др. Журнал прикладной химии, 2018, 91(1), 131–136.

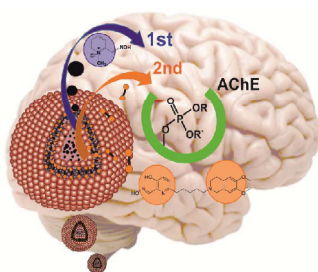
Руководитель работы – к.х.н. О.А. Писарев; исполнители – к.ф.-м.н. А.И. Киппер, Л.Н. Боровикова (Институт высокомолекулярных соединений РАН), Яковлев И.В. (Санкт-Петербургский Политехнический Университет).

Комбинационная доставка двух реактиваторов ацетилхолинэстеразы в липидных частицах для защиты и лечения отравлений фосфорорганическими соединениями

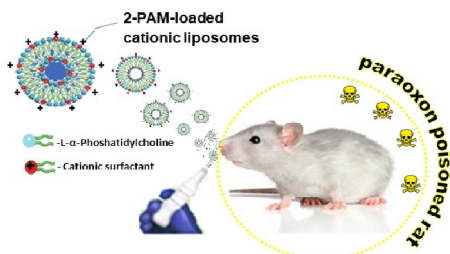
*ИОФХ им. А.Е. Арбузова – обособленное структурное подразделение
ФИЦ КазНЦ РАН*

Разработан новый подход к лечению отравления фосфорорганическими соединениями, основанный на комбинационной доставке через гематоэнцефалический барьер двух реактиваторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ): кватернизованного пра-лидоксим хлорида и незаряженного гидрофобного производного альдегидоксима. Использование твердых липидных наночастиц (100–160 нм) обеспечило последовательное высвобождение оксимов и увеличение длительности терапевтического окна. В рамках данного подхода впервые достигнута реактивация АХЭ мозга до 35%.

Кроме внутривенного введения оксима реализована и альтернативная стратегия неинвазивного интраназального способа введения.



Схематическое изображение комбинационной доставки к головному мозгу двух реактиваторов АХЭ различной природы в твердых липидных наночастицах



*J. Controlled Release, 290 (2018) 102–111;
Colloids Surf. B Biointerfaces, 171 (2018) 358–367*

Руководитель работы – академик О.Г. Сияшин; исполнители – д.х.н. Л.Я. Захарова, к.х.н. Т.Н. Паширова.

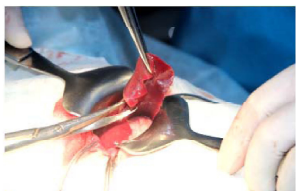
Кровоостанавливающие композиции

ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Химический факультет

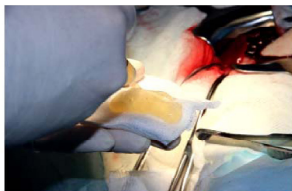
Разработано универсальное кровоостанавливающее средство на основе хитозана, комплексно связанного с ионами кальция, останавливающее кровотечения различного характера в течение 25–40 с, ускоряющее эпителизацию раневой поверхности и обладающее высоким бактерицидным эффектом. Кровоостанавливающая композиция выполнена в различных модификациях – гель, пленка, губка (Патент RU 2545991, евразийский патент № 026104).

Введение в состав композиции наночастиц серебра предотвращает развитие воспалительных процессов и гнойных инфекций на раневой поверхности. В процессе доклинических испытаний скорректирована и отработана рецептура базовой композиции, применимая не только при наружных, но и при внутренних кровотечениях, обеспечивающая пролонгированную биоутилизацию в организме без негативных последствий.

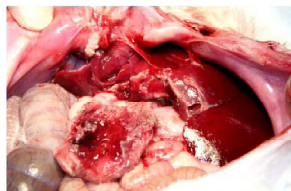
Проверка эффективности средства проведена в Институте военной медицины (г. Санкт-Петербург) на модели внутрибрюшного паренхиматозного кровотечения у среднего лабораторного животного, а также определялась возможность применения средства при оказании медицинской помощи в рамках тактики многоэтапного хирургического лечения тяжелой сочетанной травмы.



Рана печени моделировалась путем иссечения 1/3 средней доли печени животного



Гель наносился на марлевую салфетку, которой тампонировалась рана печени. Интраоперационно после тампонады подтекания свежей крови во всех 8 наблюдениях не отмечалось



После отделения тампона от раны печени раневая поверхность чистая, при необходимости возможно провести ушивание.



Остановка артериального кровотечения (бедренная артерия, крупное лабораторное животное), успешный гемостаз за 2 мин.



Сложносочетанная травма печени, успешный временный гемостаз

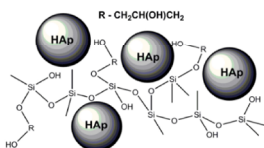
Руководитель работы – профессор, д.х.н. Л.А. Смирнова; исполнители – ассистент Апрятина К.В. (кафедра ВМС и КХ), техник Горшенин М.К. (кафедра ВМС и КХ).

Синтез нового биологически активного нанокompозитного Si-, Ca-, P-содержащего глицерогидрогеля

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

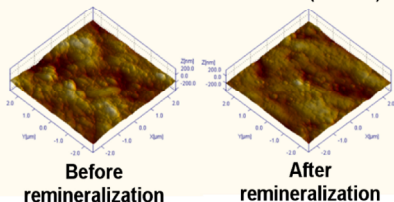
Золь-гель методом синтезирован новый биологически активный нанокompозитный Si-, Ca-, P-содержащий глицерогидрогель. Методом атомно-силовой микроскопии показано его реминерализующее действие на примере шлифов эмали зубов

Si-Ca-P-containing glycerohydrogel



пациентов (*in vitro*). Методом СЭМ установлено повышение содержания Si в образцах эмали, что приводит к улучшению прочностных характеристик. На основе синтезированного гидрогеля разработан состав лечебно-профилактической зубной пасты, который рекомендован к использованию в стоматологической практике.

Remineralization of tooth enamel (*in vitro*)

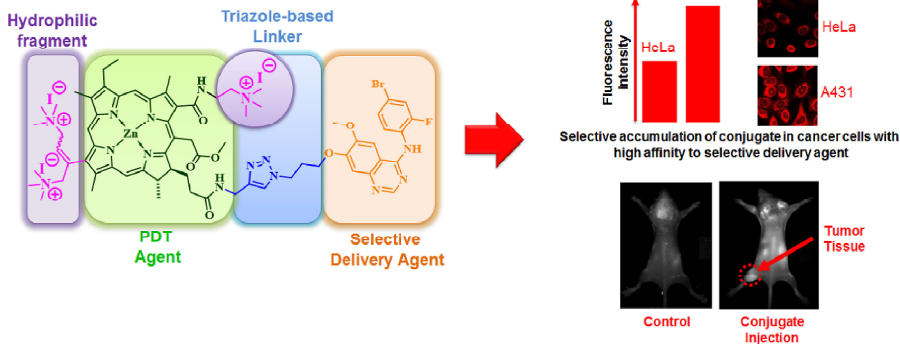


Руководитель работы – академик О.Н. Чупахин, ответственные исполнители – в.н.с., д.х.н., с.н.с. Хонина Т.Г., н.с., к.х.н. Шадрина Е.В., н.с., к.х.н. Иваненко М.В., н.с., к.х.н. Никитина Е.Ю. (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН).

Новые водорастворимые фотоактивные конъюгаты хлорина- e_6 для таргетной доставки

ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Химический факультет

Были синтезированы новые водорастворимые конъюгаты, состоящие из фотоактивного фрагмента на основе хлорина- e_6 и ариламинохинзолинов, селективно связывающихся с онкоспецифичными рецепторами EGFR/VEGFR. Для увеличения водорастворимости финальных соединений хлориновый фрагмент был функционализирован аминотетильными заместителями с последующим получением аммониевых солей.



Fedorov A. Yu. et al. Eur J Med Chem, 2018, 144, 740-750.

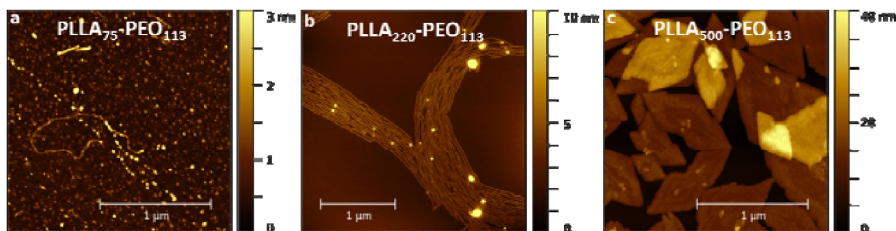
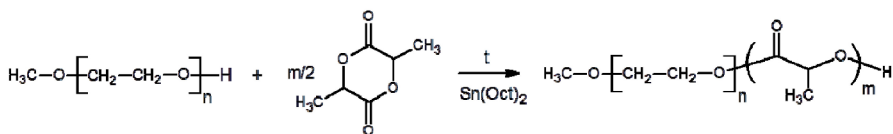
Некоторые из синтезированных агентов показали избирательное накопление на опухолевой клеточной линии *A431*, которая обладает высоким уровнем экспрессии рецепторов EGFR/VEGFR. В качестве клеточной линии сравнения были выбраны клетки *CHO*. Для ряда полученных соединений удалось добиться разницы в соотношении световой и темновой токсичности в несколько десятков раз. Также после введения фотоактивных агентов в кровотоки мыши было изучено распределение по тканям и обнаружено значительное накопление в опухоли, что делает возможным создание лекарства на основе данных молекул.

Руководитель работы – профессор РАН Федоров А.Ю.; исполнители – к.х.н. А.В. Нючев, аспирант В.Ф. Отвагин, магистранты Н.С. Кузьмина и М.А. Уразаева.

Биоразлагаемые амфифильные блок-сополимеры для создания наносомальных систем доставки лекарств

*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова
Российской академии наук (ИСПМ РАН)*

Разработаны методы контролируемого синтеза функциональных биоразлагаемых блочных сополимеров на основе лактида с различной длиной блоков. Изучено влияние условий на кинетику полимеризации лактида в присутствии макроинициатора – метоксиполиэтиленоксида. Исследовано влияние молекулярного строения блочных сополимеров полилактид–полиэтиленоксид на их физико-химические свойства, а также структуру и коллоидно-химические характеристики мицелл и наночастиц на их основе. Исследована самоорганизация мицелл с различной длиной кристаллизующегося полилактидного блока.



Razuvaeva et al., *Langmuir*. 34 (2018) 15470–15482.

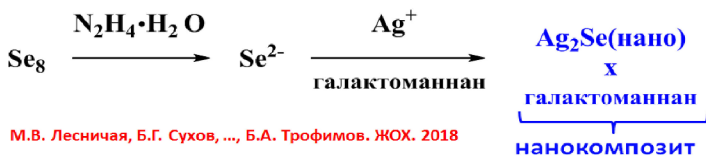
Наночастицы, полученные на основе блок-сополимеров с аморфным полилактидным блоком, характеризовались узким распределением по размерам и средним диаметром в диапазоне от 100 до 120 нм. Оптимизация условий загрузки частиц противораковым агентом позволила добиться высокой загрузки доцетаксела – до 3,15 вес.%. Наибольшая эффективность загрузки (95%) продемонстрирована на полимерных наночастицах, полученных в присутствии стабилизатора Pluronic F68. В испытаниях *in vitro* на клетках линии HeLa было установлено, что наносомальные плацебо формы частиц нетоксичны, значение IC_{50} (концентрация полумаксимального ингибирования) для этих образцов не ниже 100 нМ. В то же время образцы с содержанием доцетаксела 1,93 % характеризуются высокой терапевтической эффективностью и значением IC_{50} , равным 0,19 нМ.

Руководитель работы – профессор, д.х.н. С.Н. Чвалун; исполнители – к.х.н. В.И. Гомзяк, Е.В. Разуваева, к.ф.-м.н. Н.Г. Седуш, к.х.н. А.И. Кулебякина (Институт синтетических полимерных материалов РАН, НИЦ «Курчатовский институт»).

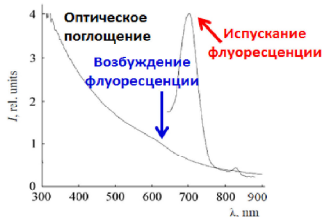
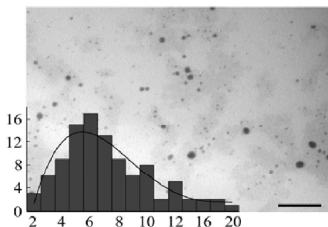
**Водорастворимый нанобиокомпозит квантовых точек
селенида серебра и галактоманнана,
люминесцирующий в области прозрачности биологических тканей**

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

Простым однореакторным синтезом получены водорастворимые агрегативно устойчивые нанобиокомпозиты на основе квантовых точек селенида серебра и галактоманнана с использованием элементарного селена в качестве селенирующего реагента.



М.В. Лесничая, Б.Г. Сухов, ..., Б.А. Трофимов. ЖОХ. 2018



Лесничая и др. Журн. общ. химии, 2018, 88 (2), 307–310.

Полученные нанобиокомпозиты флуоресцируют в ближнем ИК диапазоне – «окне прозрачности» биологических тканей и являются перспективными люминофесцентными материалами для биомедицинских приложений.

Руководитель работы – академик Б.А. Трофимов; исполнители – к.х.н. М.В. Лесничая, к.х.н. Б.Г. Сухов (Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН).

4.2. Медицинские материалы

Герметизирующие наклейки для медицинского применения

Институт высокомолекулярных соединений РАН (ИВС РАН)

На основе многолетних фундаментальных исследований в области полимеров медико-биологического назначения в ИВС РАН разработана герметизирующая наклейка, вошедшая в состав «Набора для устранения напряженного и открытого пневмоторакса УД-02ф», предназначенного для использования на этапе оказания доврачебной помощи для закрытия повреждения грудной клетки пострадавшего. В отличие от импортных аналогов, герметизирующая наклейка, созданная в ИВС РАН, обладает антимикробными свойствами за счет включения в состав адгезионного слоя комплексных антисептиков, в частности, катапола, также являющегося разработкой института. В наборах прошлого поколения использовались не наклейки, работающие по принципу пластыря, а стерильные влаго- и воздухо- непроницаемые повязки, которые не обеспечивали достаточной герметичности. Набор, созданный в рамках опытно-конструкторских работ по теме «Разработка средств для устранения жизнеугрожающих последствий поражений военнослужащих при выполнении задач по предназначению» шифр «Выживание», прошел государственные испытания (Протокол государственных испытаний № 12/1 от 25.07.2018 г.), которые признаны успешными, и проект перешел в стадию организации производства. В связи с коммерциализацией разработок публикация результатов исследований отложена.



Набор для устранения напряженного и открытого пневмоторакса одноразовый, стерильный, (фельдшерский) УД-02ф.

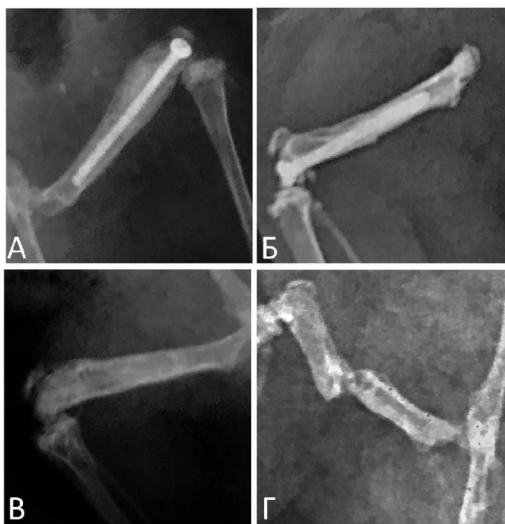
Руководитель работы в части создания герметизирующей наклейки – член-корр. РАН, профессор Е.Ф. Панарин; исполнители по проекту (Институт высоко-

молекулярных соединений РАН, Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Московский физико-технический институт, Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Института экспериментальной медицины Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, ООО «Новопласт-М»).

Имплантаты для персонализированной медицины

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук*

Разработан способ создания биоактивных высокоэффективных имплантатов для персонализированной медицины. Изучены цитотоксичность, клеточный отклик, проведены испытания *in vivo* биоактивных и биоинертных покрытий на титановых и биорезорбируемых магниевых имплантатах, полученных с использованием аддитивных технологий. Установлено, что наименьшим цитотоксическим эффектом и наилучшими функциональными свойствами обладает предложенное для обработки магниевых имплантатов композиционное биоактивное покрытие, ускоряющее процесс остеосинтеза.



На рисунке показана рентгенологическая картина перелома бедренной кости на 60-е сутки эксперимента: а – титановый имплантат без покрытия; б – титановый имплантат с кальций-фосфатным покрытием; в – магниевый имплантат с композиционным покрытием; г – контроль.

Plekhova N.G., Lyapun I.N., Gnednikov S.V., Sinebryukhov S.L., Mashtalyar D.V. The Role of Dendritic Cells in Bone Loss and Repair. In: Dendritic Cells. London: Intechopen, 2018. pp. 79-99.

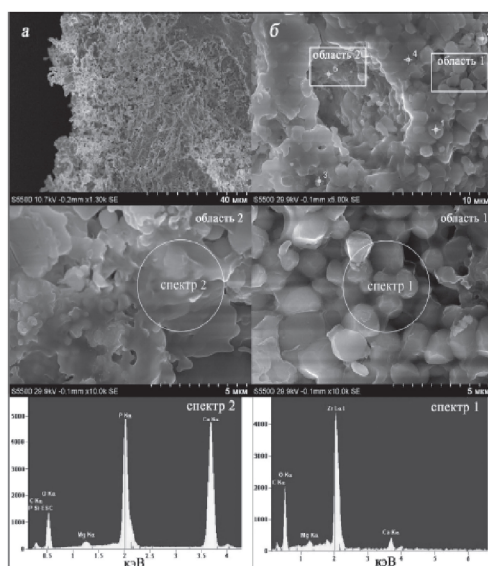
Руководитель работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков; отв. исп. – д.х.н. С.Л. Синебрюхов; исп. –

к.т.н. Д.В. Машталяр (Институт химии ДВО РАН) совместно с Тихоокеанским государственным медицинским университетом (д.м.н. В.А. Невзорова, д.б.н. Н.Г. Плехова).

Биосовместимый керамический материал

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук

Предложен оригинальный способ синтеза биосовместимого керамического материала на основе диоксида циркония методом искрового плазменного спекания (SPS–RS). Полученная керамика обладает уникальным набором структурных и прочностных характеристик: макропористость в широком диапазоне размера пор (от 1 до 100 мкм и более), прочность на сжатие достигает 400 МПа. Впервые показано, что химическое взаимодействие компонентов реакционной смеси (CaCO_3 и $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$) может быть вызвано искровой плазмой с образованием биоактивной фазы ГАП *in situ*, непосредственно в момент спекания ZrO_2 -керамики. Полученная фосфатная ZrO_2 -керамика представляет собой химически, коррозионно и механически устойчивый материал, обладающий совокупностью уникальных эксплуатационных свойств. Она имеет высокую конструкционную прочность и износостойкость, подобную природной костной ткани, способна выполнять все ее функции. ZrO_2 -керамика совместима с живыми тканями организма и усиливает процессы остеогенеза.



РЭМ-изображения образца керамики композитного состава, полученного методом SPS–RS: а и б – изображения поверхности образца при различном масштабе съемки.

Shichalin O.O. et al. IOP Conf. Series: Materials Science and Engineering. 2018. Vol. 307. Article no. 012031. Шичалин О.О. и др. Вестник ДВО РАН. 2018. Vol. 5. С. 144–152.

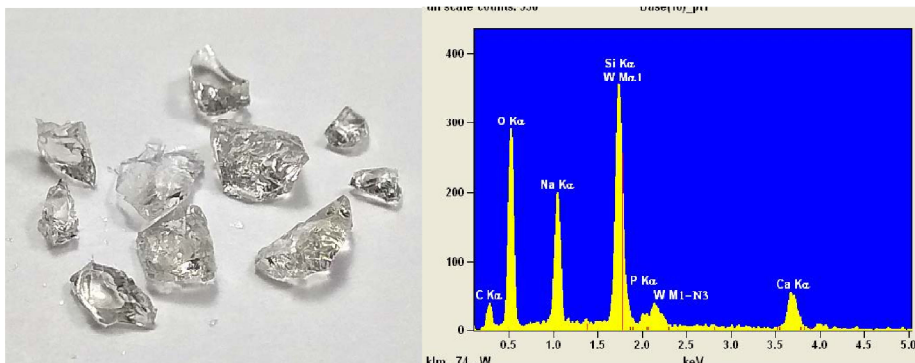
Метод получения рентгеноконтрастных биостекол

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт химии Дальневосточного отделения Российской академии наук

Разработан метод получения рентгеноконтрастных биостекол пиролизом органических растворов, содержащих тетраэтоксисилан, трибутилфосфат, олеат натрия

и олеат кальция в скипидаре, а также экстракт вольфрама в бензольном растворе три-*n*-октиламина. Метод позволяет получать вольфрамсодержащие рентгеноконтрастные стекла, как в форме функциональных объемных и порошковых материалов, так и в виде покрытий на различных пористых носителях.

Эти стекла могут быть использованы в травматологии, ортопедии, стоматологии и челюстно-лицевой хирургии в качестве композиционных биоактивных материалов. Оксид вольфрама в качестве рентгеноконтрастного вещества в стекле дает возможность визуализировать процесс дальнейшего восстановления костной ткани.



Фотография и энергодисперсионный спектр стекла, содержащего 3 % вольфрама.

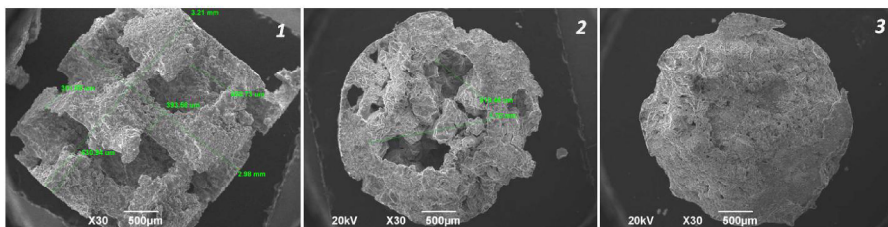
Медков М. А., Грищенко Д. Н., Курявый В. Г., Слободюк А. Б. Вольфрам-содержащие рентгеноконтрастные биоактивные стекла: получение и свойства. Стекло и керамика. 2018. № 8. С. 40-45.

Композиционные биоматериалы для ортопедии и стоматологии

*Институт химии твердого тела УрО РАН,
лаборатория химии гетерогенных процессов*

Проведен цикл работ по созданию биокомпозитов путем нанесения биоактивного покрытия на матрицы различной природы и пористости. В качестве биоактивного материала для дозированного заполнения порового пространства металлической матрицы использовали водную суспензию кристаллического ГАП [Пат. РФ №2104924. Способ получения гидроксиапатита] и коллоидный ГАП [Пат. РФ № 2406693. Способ получения суспензии гидроксиапатита]. Установлено, что для матриц с низкой пористостью (до 40%) и маленьким диаметром пор перспективно использовать метод вакуумного импрегнирования коллоидной суспензией ГАП

[Пат. РФ № 2599039. Способ получения биомедицинского материала]. Для матриц с большим поровым пространством (свыше 40%) наиболее эффективной является ультразвуковая обработка водной суспензией кристаллического ГАП [Заявка № 2018125328 от 11.07.2018. Способ получения биомедицинского материала]. Использование суспензии порошка ГАП в качестве биоактивного покрытия позволяет существенно сократить сроки его формирования и повысить адгезионную прочность в два раза, кратность ультразвуковой обработки определяется пористостью матрицы. Метод может быть также предложен для нанесения покрытий на материалах, изготавливаемых по современным 3D-технологиям, с поперечным сечением отверстий (пор) 500–1000 мкм.



Морфология поверхности образцов:

- 1 – исходный 3D-Ti; 2 – 3D-Ti, обработанный коллоидной суспензией ГАП;
3 – 3D-Ti, обработанный водной суспензией порошка ГАП*

Руководитель работ – д.т.н. Н.А. Сабирзянов; исполнители – к.х.н. Е.А. Богданова, к.х.н. В.М. Скачков, к.х.н. А.Г. Широкова.

5. Компьютерные технологии в медицинской химии

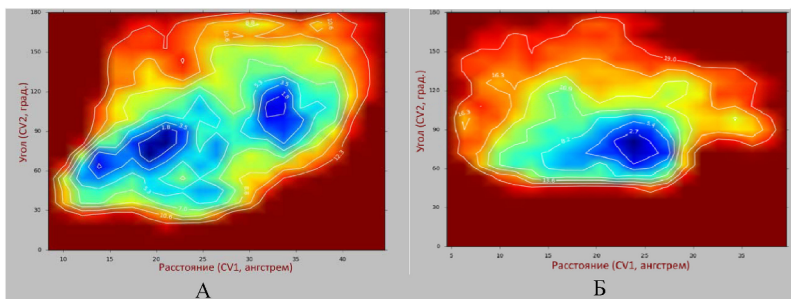
Включение N-концевого лабильного домена белка Mdm2 в процесс лиганд-белкового взаимодействия как фактор повышения мишень-специфичности

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)*

Mdm2 – белок-онкоген, компонент убиквитин-зависимой системы протеолиза, негативный регулятор активности белка-онкосупрессора p53, отвечающего за модуляцию процессов программированной клеточной смерти. Канцерогенный эффект достигается за счет гиперэкспрессии Mdm2 с попутным подавлением активности и протеолизом p53. Данный факт характерен для 7% злокачественных новообразований человека.

В рамках проекта РНФ 16-13-10358, проведены комплексные исследования механизма подавления p53-связывающей активности белка Mdm2, где установлена роль ранее не рассматриваемого лабильного участка N-концевого домена (1–20 ак).

Исследования проведены с использованием метода молекулярной метадинамики. Для эксперимента были взяты модели белка Mdm2 с разрешенной структурой N-концевого домена в свободном состоянии и в комплексе с лигандом (ингибитор Nutlin-3а, на основе имидазола). Расчетным путем установлено, что вовлечение N-концевого домена (1–20ак) Mdm2 приводит к формированию единого абсолютного минимума энергии (Рисунок 1, Б), а в несвязанной форме – реализуется широкий спектр конформационных переходов. Анализ сети контактов показал развитие гидрофобных контактов с Val8/Pro9 в N-концевом домене. Событие описывается динамикой величин CV1 (расстояние между N-концевым участком и p53-связывающей полостью), CV2 (междоменный угол) и параметра свободной энергии ΔG .



Развитие контактов с Val8/Pro9 в N-концевом домене Mdm2 сопровождается ростом их интенсивности с формированием упорядоченной, закрытой формы

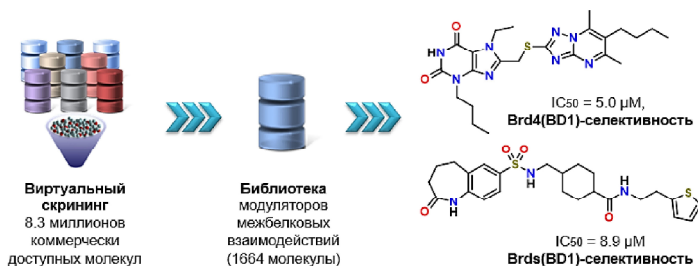
Mdm2. Малоактивные лиганды Mdm2 (Nutlin-3b) взаимодействий данного типа не демонстрируют. Установленные гидрофобные взаимодействия с Val8/Pro9 в N-концевом домене Mdm2 позволили уточнить схему дизайна ряда производных на основе индола и повысить их активность в сравнении с контролем (Nutlin-3a).

Руководитель от СПбГТИ(ТУ) – проф. Гарабаджиу А.В. Исполнители: м.н.с. Гуреев М.А., м.н.с. ,к.х.н. Григорьева Т.А., ст.н.с. Трибулович В.Г.

Новые селективные ингибиторы бромодоменов ВЕТ-семейства белков

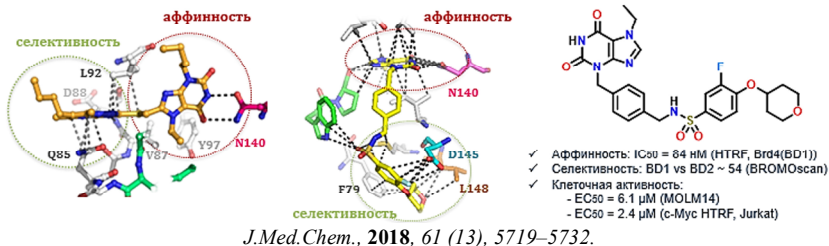
ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Химический факультет

Посредством виртуального скрининга было протестировано более 8 миллионов коммерчески доступных соединений и получена первая академическая библиотека, ориентированная на модуляторы межбелковых взаимодействий. В ходе HTRF- и ИТС-анализов разработанной библиотеки было идентифицировано два ингибитора, обладающих уникальной селективностью к Brd4(BD1)- и Brds(BD1)-членам ВЕТ-семейства белков.



На основании анализа кристаллографической структуры комплексов данных ингибиторов с Brd4(BD1)-членом ВЕТ-семейства белков был выявлен ксантиновый фрагмент, ответственный за установление водородных связей с аминокислотными остатками N140 и Y97, необходимых для связывания молекул-ингибиторов с белком. Предпринятый дизайн и синтез аналогов идентифицированных соединений позволил изучить корреляции структура–активность и структура–селективность и определить специфические аминокислотные остатки каналов ZA (D88, L92, Q85) и WPF (D145, L148, F79), установление контактов с которыми приводит к селективности молекул.

Дальнейшая оптимизация позволила получить эффективный ингибитор, демонстрирующий на порядок улучшенную активность и высокую селективность к Brds(BD1)-членам ВЕТ-семейства белков. Дозозависимое подавление экспрессии важнейшего протоонкогена с-Мус в низкомикромолярном диапазоне концентраций дало возможность направить данную молекулу на доклинические испытания на более сложных моделях.



Руководители работы – профессор А.Ю. Фёдоров (Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия), доктор С. Комб (Университет Экс-Марсель, г. Марсель, Франция); исполнители – к.х.н. Ю. Войтович (Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия), др. Б. Ро, др. Л. Хоффер, д. С. Бетзи, др. Ф. Рош (Центр исследования рака, г. Марсель, Франция).

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

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН (Москва)

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

В 2018 году нами создана база данных (БД) по 3936 лекарственным субстанциям, разрешенных к медицинскому применению в США, Европе, России, Японии, Индии и других странах, содержащая информацию о наименованиях препаратов, фармакотерапевтических показаниях, механизмах действия.

Имеются гипертекстовые ссылки на документы в базах данных FDA, ChEMBL, UniProt, PDB; реализована возможность прогноза «в один клик» 4000 тысяч видов биологической активности с помощью программы PASS. Существенно обновлена база знаний по фармакологическим мишеням, воздействие на которые используется для терапии онкологических заболеваний, диабета, туберкулеза, эпилепсии, малярии, туберкулеза, лейшмании, шисостомоза. На основе компьютерного прогноза найдены новые соединения, обладающие противоопухолевым действием

Статистика использования платформы Way2Drug



(Sverchinsky et al., *Int. J. Mol. Sci.*, **2018**, *19*: 2519; Zawacka-Pankau et al., *bioRxiv*, **2018**: 384248) и выявлено ранее неизвестное антидепрессантное действие у фитоконпонентов лекарственного растения *Achyranthes aspera* (Goel et al. *SAR QSAR Environ. Res.*, **2018**, *29*: 69-81).

Руководитель работ: проф., д.б.н, к.ф.-м.н. В.В. Поройков; исполнители: к.б.н. Д.С. Дружиловский, к.б.н. А.В. Рудик, к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов, д.б.н. А.А. Лагунин, к.б.н. И.В. Вахрушев, м.н.с. П.В. Погодин; аспирант К.А. Щербаков, студенты: В.М. Беженцев, Х.А. Муртазалиева, П.И. Савосина, Н.Ю. Бизюкова.

Организация-соисполнитель: CSIR-Indian Institute of Chemical Technology, Hyderabad, India.

Молекулярное моделирование ингибирования дипептидилпептидазы-4 (DPP-IV)

УфИХ УФИЦ РАН, лаборатория химической физики

Мембранный фермент DPP4 играет важную роль в метаболизме глюкозы. Среди противодиабетических препаратов ингибиторы DPP-IV занимают значительную часть рынка. Одним из представителей нового класса препаратов для лечения сахарного диабета II типа является видаглипин – ингибитор DPP-IV, содержащий цианопиррилидин. Ингибирующая активность достигается за счет ковалентного связывания с серином в положении 630 и образовании водородных и солевых мостиков с рядом функциональных аминокислот. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2018. – V.26. – P.4402-4409.

В данной работе синтезированная серия цианопирролидинов с борнильными (соединения синтезированы в НИОХ, г. Новосибирск) и (-)-цитизиновыми фрагментами (синтез проводили в УФИХ, лаборатория БОХиК) подвергнута процедуре ковалентного докинга в активный сайт фермента. Все молекулы ковалентно взаимодействуют с SER630 за счет наличия цианогруппы. Однако в зависимости от строения второй части молекул, в частности, от возможности протонирования вторичного атома азота, расположение молекул в активном сайте и их аффинность к ферменту различается. Ингибирующая активность цианопиррилидинов с борнильными фрагментами значительно выше активности соединений, синтезированных на основе (-)-цитизина.

Руководитель и исполнитель работы: к.х.н. С.С. Борисевич.



**4-я Российская конференция по медицинской химии
с международным участием
MedChem Russia 2019
9-14 июня 2019
Екатеринбург, Россия**

Дорогие друзья и коллеги!

Организационный комитет конференции МедХим-Россия 2019 сердечно приглашает академических и университетских исследователей, зарубежных ученых, представителей фармацевтического бизнеса и медицины, аспирантов и студентов посетить 4-ю Российскую конференцию по медицинской химии, которая проводится 9-14 июня 2019 года в Екатеринбурге в рамках XXI Менделеевского съезда.

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 будет включать пленарные лекции, устные доклады и стендовые презентации. В рамках конференции будут проведены Молодежная школа-конференция по медицинской химии, секции по компьютерной химии, клеточным технологиям, отечественным противоопухолевым и противоинфекционным препаратам, а также материалам для

медицины. В дополнение к научной программе предусмотрены мероприятия, направленные на обеспечение бизнес-коммуникаций. Одной из 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 – Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина - УрФУ, г.Екатеринбург, ул.Мира, 19.

Институт физики металлов им. М.Н. Михеева УрО РАН, - ИФМ УрО РАН, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 18

В Екатеринбурге сложилась одна из старейших в России научных школ в области фармацевтической химии. Подготовку специалистов для фармацевтической отрасли и здравоохранения страны ведут Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н.Ельцина и Уральский государственный медицинский университет. На Урале сосредоточены крупные научные силы. Здесь работают более 20 академических институтов Уральского отделения РАН, включая профильный для медицинской химии Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. Разработку лекарственных препаратов ведут ряд кафедр УрФУ и УГМУ, институты фтизиопульмонологии, дерматовенерологии и иммунопатологии, а также недавно созданный Инновационный центр химико-фармацевтических технологий УрФУ. В регионе создан Уральский биофармацевтический кластер, объединяющий завод «Медсинтез» (Новоуральск), «Уралбиофарм» (г. Березовский), Ирбитский химфармзавод и другие предприятия отрасли. Таким образом, на Урале есть все предпосылки 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.

Будем рады видеть Вас в Екатеринбурге!

Оргкомитет

Организаторы конференции

- Российская академия наук
- Уральское отделение Российской академии наук
- Федеральное агентство научных организаций
- Министерство образования и науки Российской Федерации
- Министерство здравоохранения РФ
- Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина
- Правительство Свердловской области
- Министерство промышленности и науки Свердловской области
- Администрация города Екатеринбурга
- Отделение химии и наук о материалах РАН
- Научный совет по медицинской химии РАН
- Химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова
- Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
- Институт иммунологии и физиологии УрО РАН
- Институт физиологически активных веществ РАН
- Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Министерства здравоохранения РФ
- Уральский государственный медицинский университет
- Российский фонд фундаментальных исследований
- Общероссийская общественная организация «Российское химическое общество им. Д.И. Менделеева»

Президент конференции

Зупахин Олег Николаевич, академик РАН, председатель Объединенного совета по химическим наукам УрО РАН, научный руководитель ИОС УрО РАН

Председатели конференции:

Зачурин Сергей Олегович, председатель Научного совета по медицинской химии РАН, директор ИФАВ РАН

Ковтун Ольга Петровна, ректор УрГМУ

Кокшаров Виктор Анатольевич, ректор УрФУ

Чарушин Валерий Николаевич, вице-президент РАН, председатель Уральского отделения РАН

Организационный комитет

Акад. С.М. Алдошин
Акад. И.П. Белецкая
Акад. Ю.Н. Бубнов
Акад. А.Л. Бучаченко
Акад. А.М. Дыгай
Акад. М.П. Егоров
Акад. А.М. Егоров
Акад. В.Т. Иванов
Акад. А.И. Коновалов
Акад. В.Л. Кожевников
Акад. А.В. Лисица
Акад. В.И. Минкин
Акад. Н.В. Мушников
Акад. Н.Ф. Мясоедов
Акад. И.А. Новаков
Акад. В.И. Петров
Акад. О.Г. Синяшин
Акад. А.А. Спасов
Акад. В.А. Стоник
Акад. А.С. Тиганов

Акад. Б.А. Трофимов
Акад. М.В. Угрюмов
Акад. А.Р. Хохлов
Акад. А.Ю. Цивадзе
Акад. В.П. Чехонин
Акад. М.С. Юнусов
Член-корр. С.Д. Варфоломеев
Член-корр. А.Д. Дурнев
Член-корр. С.Н. Калмыков
Член-корр. В.Ю. Кукушкин
Член-корр. Н.Э. Нифантьев
Член-корр. В.О. Попов
Член-корр. В.Л. Русинов
Проф. А.В. Гарабаджиу
Проф. И.Н. Курочкин
Проф. Е.Р. Милаева
Проф. И.А. Наркевич
Проф. Н.Ф. Салахутдинов
Д.т.н. В.Н. Стрельников
Д.м.н. З.С. Шпрах

Программный комитет

Акад. О.Н. Чупахин
(сопредседатель)
Член-корр. С.О. Бачурин
(сопредседатель)
Д.х.н. К.В. Балакин
(ученый секретарь)
Акад. М.П. Егоров

Акад. О.Г. Синяшин
Акад. А.А. Спасов
Акад. В.А. Черешнев
Член-корр. А.В. Кучин
Член-корр. Н.Э. Нифантьев
Проф. В.П. Краснов
Д.х.н. В.А. Палюлин

Локальный организационный комитет

В.Н. Чарушин (сопредседатель)	Вараксин М.В. Зайков Ю.П.
В.А. Кокшаров (сопредседатель)	Краснов В.П. Макаров А.В.
О.П. Ковтун (сопредседатель)	Макеев О.Г. Матерн А.И.
С.В. Пересторонин (сопредседатель)	Мандра Ю.В. Петров А.П.
О.А. Кузнецова (ученый секретарь)	Ремпель А.А. Соловьева О.Э.
О.В. Красникова (ученый секретарь)	Сорокин П.В. Счастливецва Е.В.
Член-корр. В.И. Салоутин	Уломский Е.Н.

Научная программа

Программа конференции включает в себя пленарные лекции, устные доклады, постерную сессию, молодежную школу-конференцию по медицинской химии, секции по компьютерной химии, клеточным технологиям, отечественным противоопухолевым препаратам и материалам для медицины, а также дискуссии в рамках круглых столов.

Научная программа 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;
- Разработка инновационных противоопухолевых препаратов;
- Новые материалы для медицины;
- Клеточные технологии, разработка биофармацевтических препаратов.

Место проведения конференции

Регистрация, открытие и научные мероприятия конференции будут проводиться в Уральском федеральном университете имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург, ул. Мира, 19).

Официальные языки

Рабочими языками конференции являются русский и английский.

Заявки на участие и тезисы докладов

Заявки на участие в конференции и тезисы докладов следует направлять в организационный комитет электронной почтой (см. раздел «Контактная информация»). Форма заявки и требования к тезисам будут представлены на официальном сайте конференции.

Культурная программа

Участникам конференции будет предложена разнообразная культурная программа. Информация появится в ближайшее время.

Регистрационный взнос

	Ранний	Стандарт*	Расширенный**
Участники не из стран СНГ:			
академические и бизнес-участники	350 EUR	430 EUR	550 EUR
аспиранты и молодые ученые (до 35 лет)	175 EUR	220 EUR	350 EUR
студенты***	130 EUR	175 EUR	300 EUR
Участники из РФ и стран СНГ****:			
академические и бизнес-участники	4 500 руб.	6 000 руб.	10 000 руб.
аспиранты и молодые ученые (до 35 лет)	2 500 руб.	3 000 руб.	6 000 руб.
студенты***	2 000 руб.	2 500 руб.	5 000 руб.
Заочные участники *****	1 000 руб.		
Сопровождающие лица	2 000 руб.		

* В стандартный пакет включены: программный буклет, сборник тезисов на электронном носителе, посещение всех научных мероприятий, участие в церемонии открытия, фуршете, а также посещение кофе-брейков в ходе конференции.

** Расширенное участие предполагает стандартный пакет, а также участие в финальном банкете и ланчах в ходе конференции.

*** Требуется предоставление документа, подтверждающего статус учащегося в высшем учебном заведении.

**** Регистрационный взнос снижен благодаря финансовой поддержке конференции со стороны спонсоров.

***** В стоимость входят программный буклет, сборник тезисов на электронном носителе, а также расходы по их почтовой доставке.

Ключевые даты:

1 декабря 2018 г. – крайний срок для ранней регистрации и оплаты раннего регистрационного взноса

1 февраля 2019 г. – крайний срок подачи заявок на получение официального приглашения (для иностранных участников)

1 апреля 2019 г. – крайний срок для регистрации регулярного участия

1 апреля 2019 г. – крайний срок отправки тезисов

15 апреля 2019 г. – уведомление о принятии тезисов выступлений

1 мая 2019 г. – крайний срок для оплаты регистрационного взноса

1 мая 2019 г. – крайний срок для резервирования отелей

8 июня 2019 г. – церемония открытия.

Контактная информация:

E-mail: medchem2019@prm.uran.ru

Кузнецова Ольга Александровна, к.х.н.,
ученый секретарь локального комитета конференции
Тел.: (343) 374-34-77

Красникова Ольга Васильевна, к.т.н.,
ученый секретарь локального комитета конференции
Тел.: (343) 362-32-97

**Календарь мероприятий в области медицинской химии,
проводимых под эгидой Европейской Федерации
Медицинской Химии (EFMC) в 2019 году**

14th Winter Conference on Medicinal & Bioorganic Chemistry

January 27-31, 2019 Steamboat Springs, Colorado, USA

<https://mbcfconference.com>

26th Young Research Fellows Meeting

February 20-22, 2019 Paris, France

<http://www.sct-asso.fr/yrfm.html>

EUFEPS Annual Meeting 2019

March 6-8, 2019 Frankfurt, Germany

<http://www.eufeps.org/conferences/annualmeeting2019>

ECNP Workshop for Early Career Scientists in Europe

March 7-10, 2019 Nice, France

<https://www.ecnp.eu>

5th RSC-BMCS Symposium on Mastering Medicinal Chemistry

March 13, 2019 Windlesham, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/33946/the-bmcs-mastering-medchem-v>

Spring Symposium: Postgenomic Strategies in Drug Discovery

March 22, 2019 Utrecht, The Netherlands

<https://farmacochemie.kncv.nl/fc-2019>

Fragments 2019: 7th RSC-BMCS Fragment-Based Drug Discovery Meeting

March 24-26, 2019 Cambridge, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/33945/fragments-2019-7th-rsc-bmcs-fragment-based-drug-discovery-meeting>

Frontiers in Medicinal Chemistry

March 24-27, 2019 Würzburg, Germany

<http://www.gdch.de/medchem2019>

Integrin Targeted Drug Discovery

March 28, 2019 London, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/30991/integrin-targeted-drug-discovery>

257th ACS National Meeting & Exposition

March 31-April 4, 2019 Orlando, Florida

<https://www.acs.org/content/acs/en/meetings.html>

6th ECBS/LS-EuChemS Meeting

April 3-5, 2019 Madrid, Spain

<https://congresosalcala.fgua.es/ecbs2019euchems>

Protein-Protein Interactions 2019

April 4-5, 2019 Leeds, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/35375/protein-protein-interactions-2019>

15th EFMC Short Course on Medicinal Chemistry - Small Becomes Big in Medicinal Chemistry: Fragment-based Drug Discovery

April 28 - May 1, 2019 Oegstgeest (near Leiden), The Netherlands

<http://www.efmcshortcourses.org>

KeMoMo – QSAR and Modelling Symposium

May, 2019 Szeged, Hungary

30th Symposium on Medicinal Chemistry in Eastern England

May 2, 2019 Hertfordshire, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/36597/30th-symposium-on-medicinal-chemistry-in-eastern-england>

Bürgenstock Conference 2019

May 5-9, 2019 Brunnen, Switzerland

<https://bc.chemistrycongresses.ch>

Better Leads, Better Drugs - Innovation in Screening Libraries

May 8-9, 2019 Boston, United States

http://addconsortium.org/events_landingpage.php

44th General Meeting of the Slovenian Pharmaceutical Society

May 9-11, 2019 Portorož, Slovenia

<http://www.sfd.si>

RSC / SCI Continuous Flow Technology IV

May 14-16, 2019 Manchester, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/31064/continuous-flow-technology-iv>

48th Annual Meeting of the European Histamine Research Society/EHRS

May 15-18, 2019 Krakow, Poland

<https://www.ehrs.org.uk/>

**2nd Molecules Medicinal Chemistry Symposium -
Facing Novel Challenges in Drug Discovery**

May 15-17, 2019 Barcelona, Spain

<http://mmcs2019.sciforum.net/>

56th Meeting of the Serbian Chemical Society

June 2019

<https://www.shd.org.rs/>

4th Russian Conference on Medicinal Chemistry

June 9-14, 2019 Ekaterinburg, Russia

<http://medchem2019.uran.ru>

EFMC-ACSMEDI: Medicinal Chemistry Frontiers 2019

June 10-13, 2019 Krakow, Poland

<https://www.medchemfrontiers.org/>

2nd RSC Anglo-Nordic Medicinal Chemistry Symposium

June 11-14, 2019 Snekkersten, Denmark

<http://www.rsc.org/events/detail/31758/2nd-rsc-anglo-nordic-medicinal-chemistry-symposium>

**Bioheterocycles 2019 - XVIIIth International Conference on Heterocycles
in Bioorganic Chemistry**

17-20 June, 2019 Ghent, Belgium

<https://www.bioheterocycles2019.eu/>

2nd Frontiers in Antimicrobial Drug Discovery (FiADD)

June 17-18, 2019 Stockholm, Sweden

**16th Annual Meeting of the Medicinal Chemistry Section of the Israel
Chemical Society**

June 19, 2019 Rehovot, Israel

<http://www.mcs-ics.org.il/>

6th SEQT Young Researchers Symposium

June 21, 2019 Madrid, Spain

<https://www.seqt.org/en/events/young-research-symposium/>

11th Joint Meeting on Medicinal Chemistry

June 27-30, 2019 Prague, Czech Republic

<https://www.jmmc2019.cz/>

39th Edition of the European School of Medicinal Chemistry (ESMEC)

June 30-July 4, 2019 Urbino, Italy

<https://eventi.uniurb.it/esmec/>

Interfacing Chemical Biology and Drug Discovery (RICT 2019)

July 3-5, 2019 Nantes, France

<http://www.rict2019.org/>

50th General Assembly & 47th IUPAC World Chemistry Congress: «Frontiers in Chemistry: Let's create our Future!100 years with IUPAC»

July 5-12, 2019 Paris, France

<https://www.iupac2019.org/>

19th Meeting of the Spanish Society of Medicinal Chemistry “New challenges in Drug Discovery»

July 8-11, 2019 Vitoria-Gasteiz, Spain

<http://congresoseqt2019.es/en/home-3/>

Summer Course in Medicinal Chemistry

July 9-11, 2019 Porto, Portugal

https://sigarra.up.pt/ffup/pt/noticias_geral.pesquisa

21st European Symposium on Organic Chemistry - ESOC 2019

July 14-18, 2019 Vienna, Austria

<http://esoc2019.conf.tuwien.ac.at/welcome/>

26th National Meeting on Medicinal Chemistry (XXVI NMMC) & 12th Young Medicinal Chemists Symposium

July 16-19, 2019 Milano, Italy

<http://nmmc2019.unimi.it/>

Natural Products in Drug Discovery and Human Health (PSE meeting 2019)

July 28-31, 2019 Lisbon, Portugal

<http://www.ff.ul.pt/pselisbonmeeting2019/>

CPA-EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry

August 16-19, 2019 Chengdu, China

258th ACS National Meeting & Exposition

August 25-29, 2019 San Diego, California

<https://global.acs.org/events/258th-acn-national-meeting-exposition/>

PERMEA 2019 - Membrane Conference of Visegrad Countries

August 26-29, 2019 Budapest, Hungary

<http://www.mke.org.hu/PERMEA2019/>

Medicinal Chemistry and Pharmaceutical Technology Symposium

September, 2019

EFMC-ASMC'19 - International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry

September 1-5, 2019 Athens, Greece

<https://www.efmc-asmc.org/>

EFMC-YMCS 2019 - 6th EFMC Young Medicinal Chemist Symposium

September 5-6, 2019 Athens, Greece

<http://www.efmc-ymcs.org/>

SCS Fall Meeting 2019

September 7, 2019 Zürich, Switzerland

<https://fm19.chemistrycongresses.ch/en/>

12th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium • AIMECS 2019

September 8-11, 2019 Istanbul, Turkey

<http://www.aimecs2019.org/>

20th RSC / SCI MedChem Symposium

September 8-11, 2019 Cambridge, United Kingdom

<http://www.rsc.org/events/detail/35363/20th-sci-rsc-medicinal-chemistry-symposium>

18th International Meeting on Recent Developments in Pharmaceutical Analysis (RDPA2019)

September 8-11, 2019 Pescara, Italy
<https://rdpa2019.wixsite.com/rdpa2019>

FIGON Dutch Medicines Days 2019 – Session Medicinal Chemistry

September 23-24, 2019 Leiden, The Netherlands
<https://www.figondmd.nl/>

Österreichischen Chemietage - 18th Austrian Chemistry Days

September 24-27, 2019 Linz, Austria

IV Symposium «School of Medical Chemistry»

September 25-27, 2019 Wrocław, Poland
<https://www.farmacja.umed.wroc.pl/chemia-organiczna-symposium>

2nd Swedish Medicinal Chemistry Symposium

September 25-26, 2019 Stockholm, Sweden

4th Meeting of Slovenian Medicinal Chemists

September 26, 2019 Ljubljana, Slovenia
<http://www.sfd.si/>

3rd Mini-Symposium on Medicinal and Pharmaceutical Chemistry for Young Scientists

October 29, 2019 Zagreb, Croatia

SCT Fall One-Day Thematic Meeting «Targeting RNA with Small Molecules»

November-December 2019 (to be confirmed) Paris, France
<http://www.sct-asso.fr/>

Medchem 2019: Annual joint KVCV/SRC One-day Symposium on Medicinal Chemistry

November 2019

Medicinal Chemistry Session on CHAINS2019 - the Dutch Chemistry Conference

December 2019 Veldhoven, The Netherlands
<http://www.nwochains.nl/>

**Отчетные материалы Научного совета РАН
по медицинской химии за 2018 год**

Издательство «Типография 24»

109651, Москва, Перерва ул., д. 19, стр. 1

Тел.: (495)796-12-25

Подписано в печать 22.02.2019. Формат 60 x 90 1/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 6,0. Тираж 100 экз. Заказ ????

ДЛЯ ЗАМЕТОК

