

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИИ И НАУК О МАТЕРИАЛАХ
Научный совет «Медицинская химия»

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии в 2022 году**

УДК 541.69:54(091)
ББК 24: 52.8
О-88

Печатается по решению Научного совета РАН «Медицинская химия»

Составители:

академик С.О. Бачурин

д.х.н. К.В. Балакин

техническое сопровождение:

к.х.н. Е.В. Бовина

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии, полученные в 2022 году. Черноголовка. Редакционно-издательский отдел ФИЦ ПХФ и МХ РАН. 2022. – 139 с.

В настоящем издании Научного совета РАН «Медицинская химия» тезисно представлены разработки и достижения за 2022 год профильных научно-исследовательских институтов и университетов Российской Федерации, работающих в области медицинской химии и разработки лекарственных средств. Материал структурирован в соответствии с актуальными направлениями исследований, включая разработку лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях (противовирусные, антибактериальные, противоопухолевые средства, средства терапии заболеваний нервной системы и др.); новые методы синтеза физиологически активных соединений; новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики; компьютерные методы дизайна лекарств; междисциплинарные исследования.

Оглавление

ПОЛОЖЕНИЕ о Научном совете «Медицинская химия»	
Отделения химии и наук о материалах РАН	4
Состав научного совета «Медицинская химия»	
Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук.....	9
I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	12
I.1. Антиинфекционные лекарственные средства.....	12
I.1.1. Противовирусные лекарственные средства	12
I.1.2. Антибактериальные и противогрибковые лекарственные средства	28
I.2. Противоопухолевые лекарственные средства	33
I.3. Средства терапии патологий нервной системы	56
I.4. Лекарственные средства в других терапевтических областях.....	67
II. Новые методы синтеза физиологически активных соединений.....	85
III. Новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики.....	106
III.1. Новые системы доставки лекарственных средств	106
III.2. Нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики	109
IV. Компьютерные технологии в медицинской химии	129
V. Междисциплинарные исследования.....	133
Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника	136

ПОЛОЖЕНИЕ
о Научном совете «Медицинская химия»
Отделения химии и наук о материалах РАН

*Утверждено за заседании Бюро ОХНМ 26.12. 2017 г.
с учетом изменения названия подразделения в п. 12*

1. Научный совет «Медицинская химия» (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 включает Бюро Совета и секции, которые могут быть созданы по мере необходимости с утверждением Бюро Отделения по представлению председателя Совета.
4. Бюро Совета состоит из председателя, заместителей председателя, ученого секретаря и членов Бюро Совета. На время отсутствия председателя Совета его обязанности и полномочия возлагаются на заместителя председателя Совета.
5. Состав Совета формируется из ведущих ученых и специалистов РАН, других академий, имеющих государственный статус, университетов, вузов и отраслевых научно-исследовательских учреждений, представителей научных и научно-технических обществ, министерств и ведомств, а также ведущих ученых стран СНГ, активно работающих в области медицинской химии.

6. Обновление состава Совета осуществляется не реже одного раза в пять лет.
7. Для решения кратко- и среднесрочных задач решением Бюро Совета могут образовываться экспертные группы и комиссии по направлениям работы Совета. Их состав утверждается решением Бюро Совета.
8. Совет может быть расформирован или реорганизован по решению Бюро Отделения.
9. Совет проводит свои сессии по мере необходимости, но не реже одного раза в год. Между сессиями Совета проводятся расширенные заседания Бюро Совета, посвященные актуальным проблемам медицинской химии.
10. Сессии созываются по решению Бюро Совета или председателя Совета, которые определяют место проведения сессий Совета, а также заседаний Бюро и расширенного Бюро Совета.
11. Совет правомочен принимать решения по рассматриваемым вопросам, если на заседании присутствует не менее половины его списочного состава. Решения принимаются открытым голосованием за исключением вопросов, связанных с рейтинговыми и профессиональными оценками деятельности организаций науки, ученых и специалистов, участвующих в развитии направления, подведением итогов научных конкурсов. Решение Совета считается принятым, если за него проголосовало более половины членов Совета, участвующих в заседании. Совет может простым большинством голосов принимать решение о проведении тайного голосования по любому вопросу, входящему в компетенцию Совета. Решения Совета носят рекомендательный характер и оформляются в виде постановлений и протоколов. Рекомендации и предложения Совета могут также реализовываться в форме постановлений Бюро Отделения или Президиума РАН.
12. Организационно-техническое обеспечение деятельности Совета и предоставление ему необходимого служебного помещения возлагается на

Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ 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 работе по экспертизе проектов, тем государственных заданий, государственных контрактов и других научных разработок, а также аттестации научных организаций по запросу Бюро Отделе-

ния РАН, Президиума РАН, Министерства науки и высшего образования РФ и других государственных организаций по согласованию с Президиумом РАН.

- Выдвигает работы на соискание Государственных премий РФ, премий Правительства РФ, золотых медалей и премий РАН.
- Участвует в организации и проведении национальных и международных научных конгрессов, семинаров, школ, а также в подготовке и публикации их материалов.
- 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.
 - По согласованию с руководителями научных организаций и образовательных организаций высшего образования, а также научных центров, научных и научно-технических обществ, институтов развития и других организаций запрашивать материалы по вопросам, относящимся к деятельности совета.
 - Приглашать на свои заседания с правом совещательного голоса представителей заинтересованных организаций, членов РАН, ведущих российских ученых, сотрудников аппарата Президиума РАН, представителей органов государственной власти.
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 может иметь свой фирменный бланк и печать.
17. Совет имеет свою интернет-страницу на портале ИФАВ РАН для информирования научной общественности о своей деятельности (<https://medchem.ipas.ac.ru>).

**Состав научного совета «Медицинская химия»
Отделения химии и наук о материалах
Российской академии наук**

Бачурин Сергей Олегович	Академик (ОХНМ)	Председатель Научный руководитель ИФАВ РАН
Кучин Александр Васильевич	Академик (ОХНМ)	Заместитель председателя Коми НЦ Уро РАН
Салахутдинов Нариман Фаридович	Член-корр. РАН (ОХНМ)	Заместитель председателя Новосибирский ИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
Балакин Константин Валерьевич	д.х.н., ведущий научный сотрудник	Ученый секретарь НОЦ фармацевтики КФУ (Казань)
Алдошин Сергей Михайлович	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ФИЦ ПХФ и МХ РАН
Бубнов Юрий Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИНЭОС РАН
Егоров Михаил Петрович	Академик (ОХНМ)	Президиум РАН, ИОХ РАН Директор ИОХ РАН
Синяшин Олег Герольдович	Академик (ОХНМ)	Каз. НЦ РАН
Трофимов Борис Александрович	Академик (ОХНМ)	ИИХ СО РАН (Иркутск)
Чарушин Валерий Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИОС Уро РАН
Чупахин Олег Николаевич	Академик (ОХНМ)	ИОС Уро РАН
Юнусов Марат Сабирович	Академик (ОХНМ)	ИХ УНЦ РАН
Габибов Александр Габибович	Академик (ОБН)	ИБХ РАН
Калмыков Степан Николаевич	Академик РАН (ОХНМ)	Президиум РАН

Мясоедов Николай Федорович	Академик (ОБН)	Ин-т мол.генетики РАН
Попов Владимир Олегович	Академик РАН (ОХНМ)	ФИЦ «Фундаментальные основы биотехнологии»
Стоник Валентин Аронович	Академик (ОБН)	ТИБОХ ДВО РАН
Угрюмов Михаил Вениаминович	Академик РАН (ОБН)	Ин-т биологии развития им. Кольцова РАН
Егоров Алексей Михайлович	Академик (ОМН)	МГУ им. М.В. Ломоносова
Спасов Александр Алексеевич	Академик (ОМН)	Волгоградский ГМУ
Федюшкин Игорь Леонидович	Академик РАН (ОХНМ)	ИМХ РАН (Н. Новгород)
Фисенко Владимир Петрович	Академик (ОМН)	ММА им. Сеченова
Варфоломеев Сергей Дмитриевич	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИБХФ РАН
Гудашева Татьяна Александровна	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
Дурнев Андрей Дмитриевич	член-корр. РАН (ОМН)	НИИ фармакологии РАН
Нифантьев Николай Эдуардович	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОХ РАН
Покровский Андрей Георгиевич	член-корр. РАН (ОМН)	Новосибирский ГУ
Поройков Владимир Васильевич	Член-корр. РАН (ОМН)	Ин-т биомедицинской химии им. Ореховича РАН
Русинов Владимир Леонидович	член-корр. РАН (ОХНМ)	ИОС УРО РАН
Федоров Алексей Юрьевич	Член-корр. РАН (ОХНМ)	Нижегородский ГУ им. Лобачевского
Ярославов Александр Анатольевич	член-корр. РАН (ОХНМ)	МГУ им. М.В. Ломоносова
Гарабаджиу Александр Васильевич	Д.х.н., профессор	СПГТИ (СПб-Технический университет)
Зефирова Ольга Николаевна	Д.х.н., профессор	МГУ им. М.В. Ломоносова

Красавин Михаил Юрьевич	Д.х.н., профессор	СПб ГУ
Милаева Елена Рудольфовна	Д.х.н., профессор	МГУ им. М.В. Ломоносова
Навроцкий Максим Борисович	Д.х.н., профессор РАН	Волгоградский ГТУ
Ненайденко Валентин Георгиевич	Д.х.н., профессор РАН	МГУ им. М.В. Ломоносова

Секретарь совета: к.х.н. **Е.В. Бовина**

Контактная информация:

Сергей Олегович Бачурин, академик РАН, председатель научного совета «Медицинская химия».

Институт физиологически активных веществ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Тел. +7(496)5242598, e-mail: bachurin@ipac.ac.ru

Константин Валерьевич Балакин, д.х.н., ученый секретарь научного совета «Медицинская химия».

Казанский (Приволжский) федеральный университет

Тел. +7(966)1194454, e-mail: balakin@ipac.ac.ru

Елена Владимировна Бовина, к.х.н., секретарь научного совета «Медицинская химия».

Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук (ИФАВ РАН).

Тел. +7(496)5242563, e-mail: bovina_e@ipac.ac.ru

I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях

I.1. Антиинфекционные лекарственные средства

I.1.1. Противовирусные лекарственные средства

5-[4'-(N-метил-1,3-бензоимдазол-2-ил)фенил]-10,15,20-три-(N-метил-3'-пиридил)-порфин триодид – потенциальное лекарственное соединение для борьбы с COVID-19

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
(г. Иваново)*

Осуществлен целенаправленный синтез водорастворимого несимметрично монозамещенного гетарилпорфирина с остатком N-метилимидазола, способного к высокоаффинному связыванию с рецептор-связывающим доменом (RBD) S-белка SARS-CoV-2. С применением физико-химических и биохимических методов доказана возможность ингибирования указанным порфирином связывания S-белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом (ACE-2). Установлено, что введение монозамещенного гетарилпорфирина приводит к разрушению комплекса S-белка с ACE-2. Показано, что монозамещенный гетарилпорфин с остатком N-метилимидазола является фотосенсибилизатором и при фотооблучении способен генерировать синглетный кислород с достаточно высоким выходом. Доказано, что фотооблучение комплексов указанного порфирина с S-белком приводит к окислению белка.

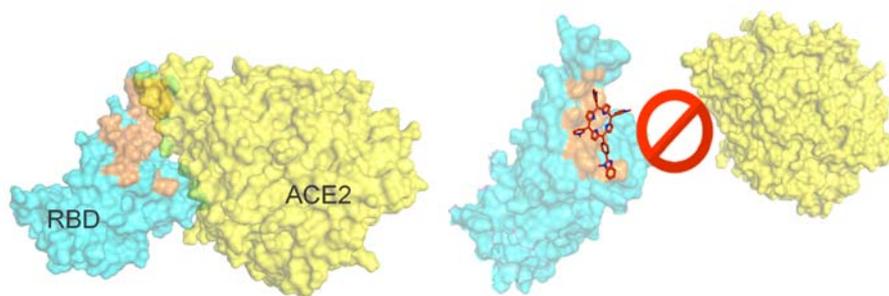


Рис. 1. Структура комплекса ACE2-RBD по данным РСА. Желтый – ACE-2, синий – RBD, оранжевый – область RBD, ответственная за связывание с гетарилпорфирином.

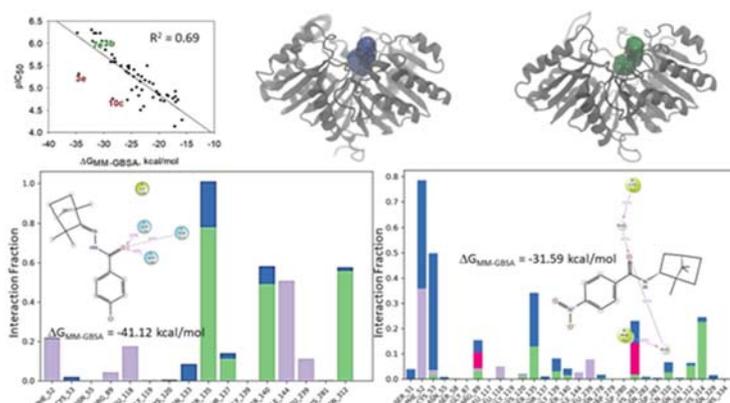
Результаты работы опубликованы в Журнале общей химии.

Syrbu S. A., Gubarev Yu.A., Yurina E.S., Lebedeva N.Sh. Interaction of 5-[4'-(N-Methyl-1, 3-benzimidazol-2-yl) phenyl]-10, 15, 20-tri-(N-methyl-3'-pyridyl) porphyrin Triiodide with SARS-CoV-2 Spike Protein. *Russian Journal of General Chemistry*. 2022. Vol. 92. № 6. P. 1005-1010.

Разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусов на основе (+)-камфоры и (-)-фенхола

Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск)

Ортопоксвирусы включают более десяти видов вирусов, патогенных для человека, включая вирус натуральной оспы, вирус осповакцины, вирус оспы коров (СРХV), вирус экстремелии (ЭКТВ) и вирус оспы обезьян. Возбудитель оспы – наиболее известный представитель семейства поксвирусов, однако недавняя вспышка вируса оспы обезьяна наглядно демонстрирует, что другие представители этого семейства также представляют серьезную угрозу для мирового здравоохранения, поэтому разработка эффективных ингибиторов ортопоксвирусных инфекций является актуальной задачей медицинской химии. Нами было показано, что N-ацилгидразоны и амиды (+)-камфоры и (-)-фенхона, включающие *para*-замещенный ароматический фрагмент или циклогексановое кольцо, демонстрируют выдающуюся противовирусную активность в отношении вируса осповакцины, вируса оспы коров и вируса экстремелии. На основании проведенных исследований *in vitro* по выяснению возможного механизма действия и в совокупности с результатами молекулярного моделирования мы предполагаем, что вирусный белок р37 является возможной биологической мишенью.



Руководитель работ – член-корр. РАН Н.Ф. Салахутдинов.

Ответственные исполнители НИОХ СО РАН: к.х.н. Соколова А.С., к.х.н. Ковалева К.С., к.х.н. Куранов С.О., д.х.н. Яровая О.И.

Публикации:

Design, Synthesis, and Biological Evaluation of (+)-Camphor- and (-)-Fenchone-Based Derivatives as Potent Orthopoxvirus Inhibitors. A.S. Sokolova, K.S. Kovaleva, S.O. Kuranov, N.I. Bormotov, S.S. Borisevich, A.A. Zhukovets, O.I. Yarovaya, O.A. Serova, M.B. Nawrozkiy, A.A. Vernigora, A.V. Davidenko, E.M. Khamitov, R.Y. Peshkov, L.N. Shishkina, R.A. Maksuytov, N.F. Salakhutdnov. *ChemMedChem* **2022**, *17*, e202100771

Диазадиспираолканы с широким спектром противовирусного действия блокируют прикрепление и межклеточное распространение ряда герпесвирусов

ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (г. Москва)

Соединения на основе диазадиспираолканового скаффолда широко изучаются в настоящее время как противовирусные агенты с широким спектром действия. Наибольшую известность приобрело соединение PDSTP, успешно завершившее доклинические испытания в качестве препарата для профилактики и лечения SARS-Cov-2. Диазадиспираолканы – это полициклические молекулы, состоящие из пиперазиновой системы с положительно заряженными атомами азота. Эти соединения взаимодействуют с отрицательно заряженными HSPG и таким образом блокируют вирусное прикрепление. Мы показали, что два новых оригинальных производных диазадиспираолканов 11826091 и 11826236 проявляют дозо-зависимую противовирусную активность в отношении цитомегаловируса человека (HCMV), вируса псевдо-бешенства (PrV), цитомегаловируса мышей (MCMV) и типа вируса простого герпеса 1 (HSV-1), а также клинического изолята HCMV.

Мы показали, что ингибирование происходит на ранней стадии инфекции. Исследуемые соединения предотвращают вирусную инвазию, блокируя вирусное прикрепление и распространение вирусных частиц от клетки к клетке. Интересно, что 11826091 и 11826236 уменьшают немедленную раннюю экспрессию генов в клетках, инфицированных HCMV и HSV-1, дозозависимым образом. Более того, оба соединения показали значительные эффекты против клеточно-ассоциированного вирусного распространения HSV-1 и HCMV. В целом наше исследование показывает, что диазадиспираолканы нового поколения 11826091 и 11826236 представляют собой два многообещающих кандидата для нового подхода к широкой противовирусной терапии.

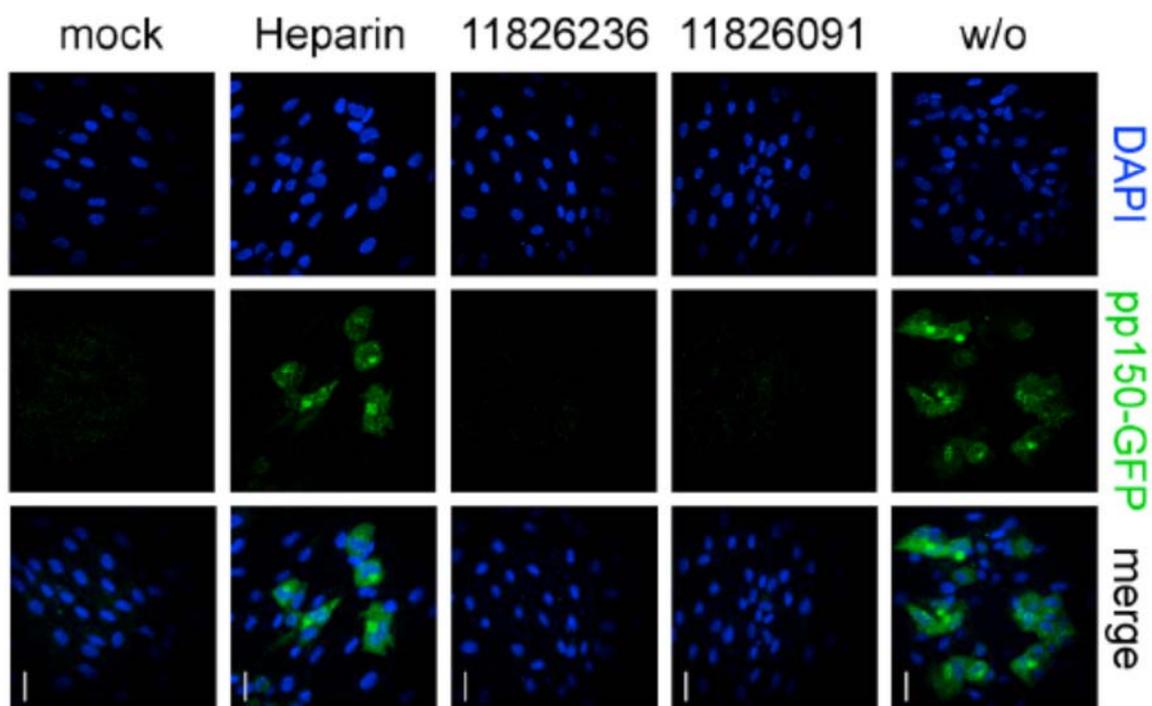


Рисунок 1. Блокирование распространения HCMV между клетками экспериментальными соединениями, проанализированное с использованием автофлуоресценции pp150-GFP.

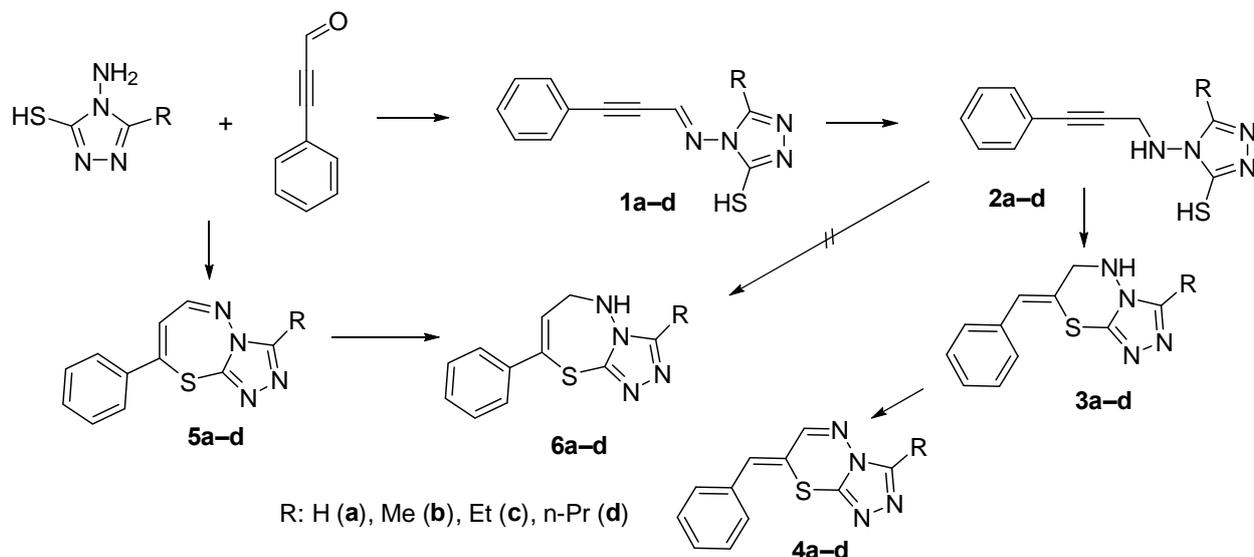
Руководитель работы – д.х.н. Макаров В.А.; исполнители – к.х.н. Егорова А.П., к.х.н. Рябова О.Б., Лепешкин С.Ю., к.х.н. Монахова Н.С.; Домм А., Кноблаух М., Богнер Э. (Госпиталь Шарите, Берлин).

Новые производные [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло-[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина: синтез, докинг, противовирусная активность

Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)

В последние годы стремительно растет интерес к азот- и серосодержащим полиядерным гетероциклам, проявляющим противовирусную активность [1]. К таким соединениям относятся [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазины **3**, **4** и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепины **5**, **6**. Нами разработан новый подход к синтезу таких соединений **3-6**. Показана их, а также их прекурсоров **1**, **2**, высокая

противовирусная активность в отношении вируса гриппа. Результаты экспериментов *in vitro* были подтверждены результатами компьютерного моделирования [2].



Важно, что синтезированные соединения показали высокую активность против вируса гриппа, устойчивого к блокатору М2-белка – ремантадину, что говорит об их альтернативном механизме противовирусного действия. Наибольшую активность показали соединения **2a**, **3a** с индексом селективности SI, превышающим SI эталона – ремантадина (SI (**2a**) >300; SI (**3a**) >33; SI (ремантадина) = 5). На рис. 1 показана укладка соединений-лидеров **2a** и **3a** в канале сайта белка М2 вируса гриппа А.

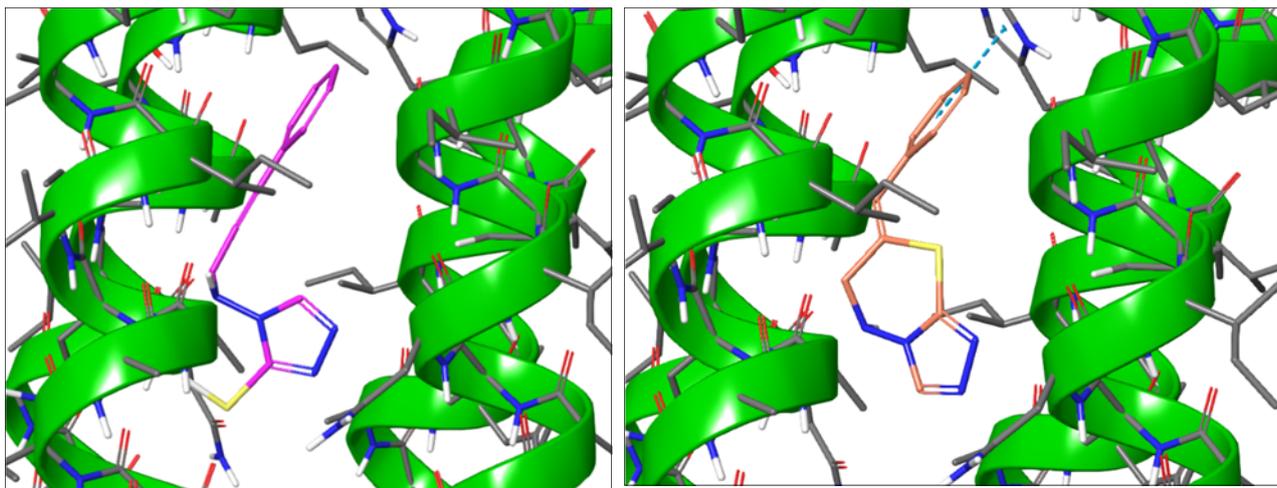


Рисунок 1. Укладка в протонном канале М2 соединений **2a** и **3a**.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Комитета по науке РА в рамках научного проекта № 20-53-05010 Арм_а/20РФ-138.

Руководители работы – д.х.н., проф. В.А. Островский, д.б.н. В.В. Зарубаев (СПб НИИ Эпидемиологии и микробиологии им. Пастера); исполнители – к.х.н., доцент А.В. Храмухин, аспирантка М.А. Скрыльникова.

Публикации:

[1] Чупахин О.Н., Уломский Е.Н. Тематический номер «Гетероциклы против вирусов». *Химия Гетероциклических соединений*, **2021**, т.57, №4, с.325.

[2] Khramchikhin A. V., M. A. Skryl'nikova, Esaulkova I. L., Sinigubova E. O., Zarubaev V. V., Gureev M. A., Puzyk A. M., Ostrovskii V. A. Novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepine Derivatives: Synthesis, Anti-Viral *In Vitro* Study and Target Validation Activity. *Molecules*, **2022**, vol. 27, 7940. <https://doi.org/10.3390/molecules27227940>

Новые эффективные соединения в отношении вирусов гриппа А, SARS-CoV-2 и лихорадки Денге на основе модифицированных дитерпеновых и тритерпеновых производных

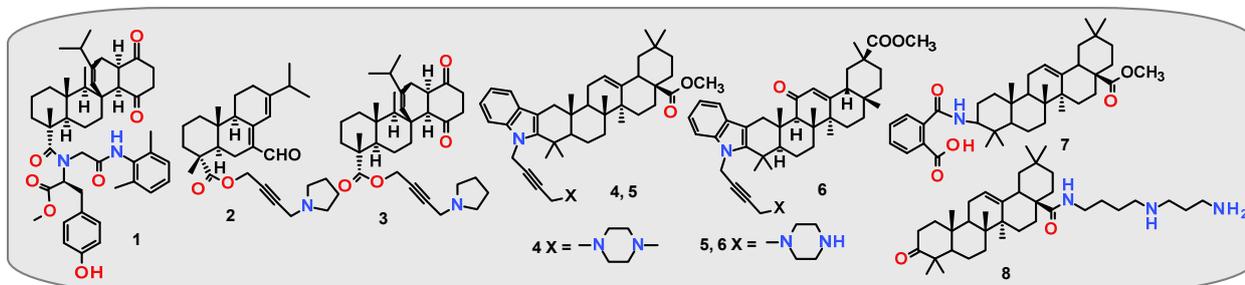
Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Вирусные инфекции, такие как ВИЧ, лихорадка Эбола и Денге, грипп и COVID-19, являются одной из ведущих глобальных проблем общественного здравоохранения с высокими экономическими потерями и смертностью. Тритерпеновые кислоты, такие как глицирризиновая и бетулиновая, зарекомендовали себя как эффективные скаффолды для поиска противовирусных агентов.

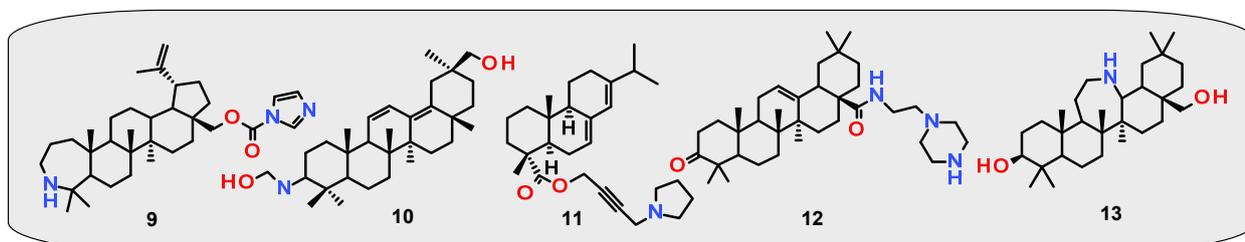
Нами осуществлен синтез широкого ряда новых производных дитерпеновых и тритерпеновых кислот, модифицированных по различным положениям нативного остова. Изучена цитотоксичность и противовирусная активность библиотеки соединений, состоящей из ста производных, в отношении вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), псевдовируса SARS-CoV-2 и вируса лихорадки Денге серотипов DENV-1,-2,-3,-4.

В отношении вируса гриппа А восемнадцать соединений продемонстрировали индекс селективности (SI) выше 10 и значения IC₅₀ в диапазоне 0.19–32 μМ. Наиболее эффективными оказались производное Уги дигидрохинопимаровой кислоты с *L*-тирозиновым фрагментом **1** (CC₅₀ 653 μМ, IC₅₀ 3.5 μМ, SI 200), а также пирролидиновые основания Манниха 17-формилабиетиновой **2** (CC₅₀ 643 μМ, IC₅₀ 5.0 μМ, SI 128.6) и дигидрохинопимаровой **3** (CC₅₀ 69 μМ, IC₅₀ 0.47 μМ, SI 146.8) кислот. Результаты экспериментов по времени добавления указанных соединений показали, что их возможной мишенью может быть проникновение вируса в клетку и связывание вируса с рецептором. Тритерпеновые основания

Манниха индоло-олеаноловой **4,5** и индоло-глицирретовой **6** кислот были активны со значениями IC_{50} 7–10 μM , CC_{50} >145 μM и SI 14–20, в то время как 3-*N*-фталил **7** и 28-спермидин **8** амиды олеаноновой кислоты проявили активность с индексом селективности SI 27 (CC_{50} 560 μM , IC_{50} 21 μM) и 42 (CC_{50} 486 μM , IC_{50} 12 μM).



Скрининг активности в отношении псевдовируса SARS-CoV-2 проводили на клетках ВНК-21-hACE2, пять тритерпеновых и одно дитерпеновое производное продемонстрировали значительную активность со значением EC_{50} 3.20-14.8 μM (положительный контроль амодиахин EC_{50} 3.17 μM). 28-*O*-Имидазолил-азепано-эритродиол **9**, С3-гидроксиметил-амино-глицерртетол-диен **10** и 4-пирролидинил-бутинил-абиета-диеноат **11** идентифицированы как ведущие соединения со значениями SI 7, 10 и 18 соответственно.



Наиболее эффективными соединениями в отношении лихорадки Денге серотипов DENV-1 (IC_{50} 67 и 107 μM) и DENV-2 (IC_{50} 86 и 68 μM) оказались амино-этилпиперазинамид олеаноновой кислоты **12** и С-азепаноэритродиол **13**.

Методом молекулярного моделирования исследованы способы связывания соединений-лидеров с белками-мишенями вирусов гриппа А и SARS-CoV-2.

Руководитель работ: д.х.н. Казакова О.Б.

Исполнители: к.х.н. Третьякова Е.В., к.х.н. Смирнова И.Е., к.х.н. Петрова А.В., аспиранты Закирова Л.М., Смирнова А.А.

Соисполнители: ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Школа фармацевтических наук Пекинского университета и Институт химической биологии (Китай), Институт химии Вьетнамской академии наук и технологий и Национальный институт гигиены и эпидемиологии (Вьетнам).

Работа выполнена при финансовой поддержке грантов РФФИ № 20-53-55001 Китай_т и № 21-53-70201 е-Азия_Здравоохранение.

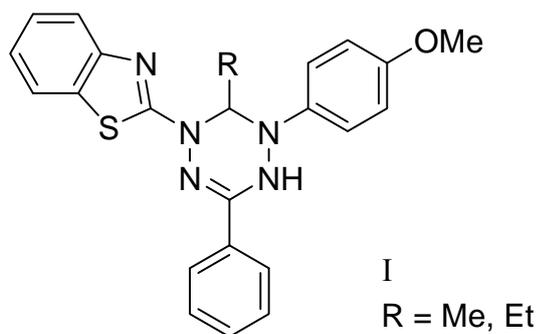
Публикации:

1. E.V. Tret'yakova, X. Ma, O.B. Kazakova, A.A. Shtro, G.D. Petukhova, A.M. Klabukov, D.S. Dyatlov, A.A. Smirnova, H. Xu, S. Xiao. Synthesis and evaluation of diterpenic Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2, *Phytochem. Lett.*, 51, (2022), 91–96, <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2022.07.010>
2. E.V. Tret'yakova, X. Ma, O. B. Kazakova, A.A. Shtro, G.D. Petukhova, A.A. Smirnova, H. Xu, S. Xiao. Abietic, maleopimaric and quinopimaric dipeptide Ugi-4CR derivatives and their potency against influenza A and SARS-CoV-2, *Nat. Prod. Res.*, (2022), <https://doi.org/10.1080/14786419.2022.2112040>
3. Y. Chen, X. Wang, X. Ma, S. Liang, Q. Gao, E.V. Tret'yakova, Y. Zhang, D. Zhou, S. Xiao. Facial Synthesis and Bioevaluation of Well-Defined OEGylated Betulinic Acid-Cyclodextrin Conjugates for Inhibition of Influenza Infection, *Molecules*, 27, (2022), 1163. <https://doi.org/10.3390/molecules27041163>
4. O. Kazakova, A. Petrova, X. Ma, E. Tret'yakova, I. Smirnova, Z. Galimova, A. Slita, E. Sinegubova, V. Zarubaev, H. Jin, D. Zhou, S. Xiao. Triterpene A-ring indole and hydroxymethylene-amino-derivatives are strong inhibitors of SARS-CoV-2 Spike Pseudovirus and Influenza H1N1, *Int. J. Mol. Sci.*, (2022), in press.
5. I. Smirnova, A. Petrova, G. Giniyatullina, A. Smirnova, A. Volobueva, J. Pavliukova, V. Zarubaev, T. Van Loc, T. Tran Thi Phoung, V. Thi Bich Hau, N. Thi Thu Thuy, M. Myint Khine, O. Kazakova. Synthesis, anti-influenza H1N1 and anti-Dengue activity of A-ring modified oleanonic acid polyamine derivatives, *Molecules*, (2002), in press.

2-[5-(4-Метокси)-3-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазолы с противовирусной активностью в отношении вирусов Коксаки В3

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Новые 2-[5-(4-Метокси)-3-фенил-5,6-дигидро-4H-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]бензотиазолы, пригодные для лечения энтеровирусных инфекций (ЭВИ), вызванных вирусом Коксаки В3.



2-[5-(4-Метоксифенил)-3-фенил-3-метил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазол и 2-[5-(4-метоксифенил)-3-фенил-6-этил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазол, синтезированные алкилированием 5-(бензотиазол-2-ил)-1-(4-метоксифенил)-3-фенилформаза, с последующей циклизацией продуктов алкилирования, обладают выраженной противовирусной активностью в отношении вируса Коксаки В3, а также низкой цитотоксичностью, могут применяться как фармакологическое средство или в составе фармацевтической композиции для лечения инфекций, вызванных вирусами Коксаки.

Руководители: заведующий лабораторией асимметрического синтеза, д.х.н., проф. Краснов В.П., заместитель директора по научной работе д.х.н., Бургарт Я.В., в.н.с. лаборатории органических материалов д.х.н., Хонина Т.Г.

Ответственный исполнитель: в.н.с. лаборатории координационных соединений, д.х.н. Липунова Г.Н.

Исполнители: н.с. лаборатории координационных соединений, к.х.н. Федорченко Т.Г.

Проект государственного задания: Создание новых синтетических биорегуляторов, включая противоопухолевые, противоинфекционные, иммуностропные и противовоспалительные средства (гос. рег. АААА-А19-119011790130-3)

Публикации:

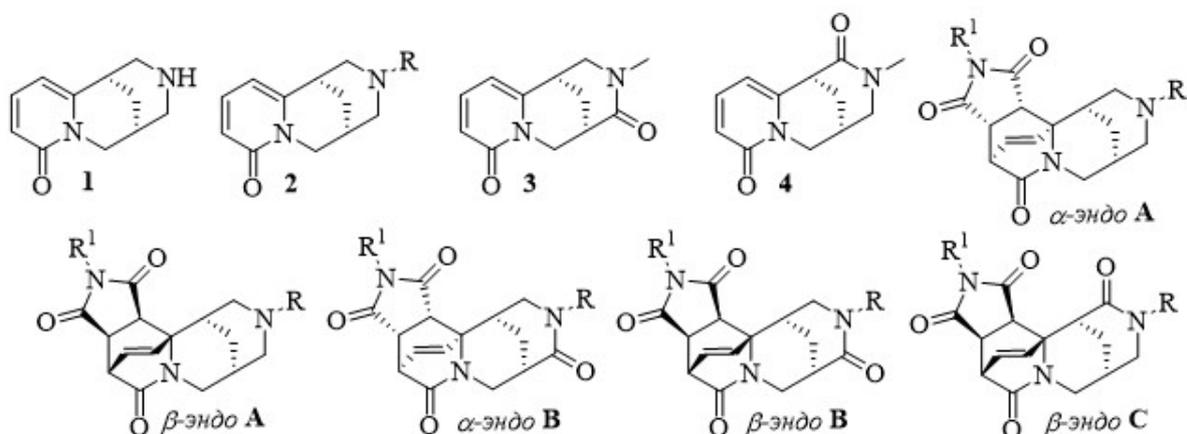
Федорченко Т.Г., Волобуева А.С., Тунгусов В.Н., Зарубаев В.В., Липунова Г.Н., Чупахин О.Н. 2-[5-(4-Метокси)-3-фенил-5,6-дигидро-4Н-[1,2,4,5]тетразин-1-ил]-бензотиазолы с противовирусной активностью в отношении вирусов Коксаки В3. Патент РФ 2783659 от 15.11.2022

Поиск соединений с антикоронавирусной активностью среди производных хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина

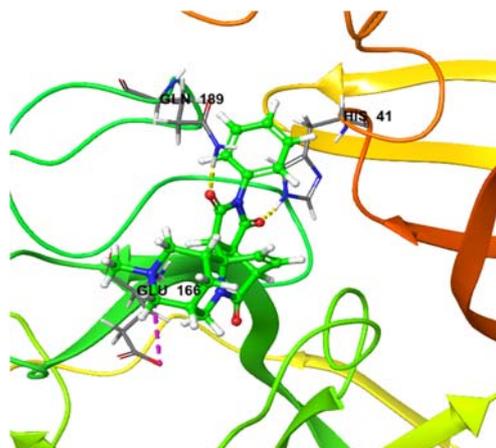
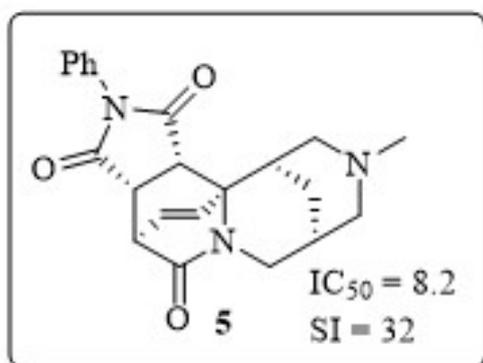
Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург)

С целью поиска новых антикоронавирусных агентов расширена библиотека полициклических производных хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина **1** путем реакции Дильса–Альдера его *N*-замещенных производных **2**, 2-оксо- и 4-оксометилцитизина (**3** и **4**) с имидами малеиновой кислоты.



Оценка противовирусной активности синтезированных соединений общих структурных формул **А–С** в отношении коронавируса человека HCoV-OC43 выявила образцы, эффективно ингибирующие его репродукцию со значениями IC_{50} в интервале от 8.2 до 15.0 μM (необходимо отметить, что все они входят в библиотеку производных **А** – например, аддукт **5**).



Методом молекулярного докинга (Schrödinger Release 2018-1, LLC, New York, NY, 2018) показано, что полученные соединения способны взаимодействовать с модельным активным сайтом основной протеазы HCoV-OC43 – 3CLPro, (комбинация 3V3M и PM0079872 согласно Berry et al. *BMC Struct. Biology*, 2015, 15, 8).

Так, аддукт **5** образует водородные связи с Gln189, His41 и солевой мостик с Glu166; расчетное значение ΔG_{bind} (MM-GBSA) для него составляет -46.62 кДж/моль. Способность проявивших антикоронавирусную активность производных к взаимодействию с активным сайтом модельной основной протеазы HCoV-OC43 является принципиально важной, так как 3CLPro большинства известных коронавирусов имеют одинаковый высококонсервативный карман распознавания субстрата (согласно Jin Z. et al. *Nature*, 2020 582, 289). Таким образом, можно надеяться, что производные хинолизидинового алкалоида (–)-цитизина, обладающие способностью ингибировать репродукцию сезонного коронавируса HCoV-OC43 и связываться с модельным сайтом его 3CLPro, могут проявить активность в отношении SARS-Cov-2 – возбудителя COVID-19.

Руководители работы – к.х.н., с.н.с. И.П. Цыпышева, д.б.н., с.н.с. В.В. Зарубаев.

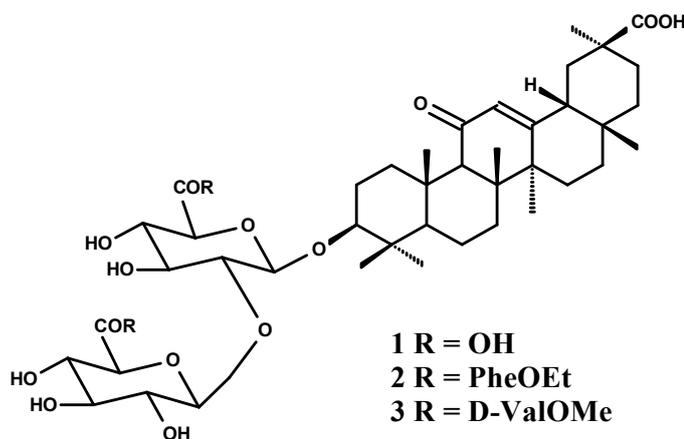
Исполнители – к.х.н. А.В. Ковальская, м.н.с. Д.О. Цыпышев.

Производные глицирризиновой кислоты как ингибиторы белка E вируса Денге

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Вирус Денге (DENV) является одним из наиболее географически распространенных патогенных флавивирусов, принадлежащих к экологической группе арбовирусов, переносимых комарами *Aedes sps.* Ежегодно регистрируется 50–100 млн случаев вирусной инфекции Денге и около 3 млрд человек подвержены риску заражения, особенно в странах с тропическим и субтропическим климатом. Противовирусные препараты для специфической терапии данной вирусной инфекции на фармацевтическом рынке отсутствуют. Одним из приоритетных направлений исследований в области разработки новых противовирусных препаратов является использование в качестве платформ природных соединений растительного происхождения с установленной противовирусной активностью. К числу таких соединений с широким спектром противовирусной активности

относится глицирризиновая кислота (ГК) (1) – основной тритерпеновый гликозид корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra L.*) и уральской (*Gl. uralensis Fisher*). Нами синтезирована библиотека производных ГК, содержащих аминокислотные остатки в углеводной, части и исследована их противовирусная активность в качестве ингибиторов DENV1 и DENV2 *in vitro* с выявлением соединений-хитов. Синтез проводился методом активированных эфиров с помощью N-гидрохлорид-N,N'-дициклогексилкарбодиимид или 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид в среде тетрагидрофурана, диоксана или диметилформамида, чистота соединений контролировалась ВЭЖХ и составила не менее 95%.



В результате исследования противовирусной активности *in vitro* в Китайском медицинском университете (г. Тайчунг, Тайвань) среди конъюгатов ГК обнаружены соединения-хиты, превосходящие по активности ГК со значениями $IC_{50} < 0,1-1,0$ мкМ, ингибирующие более чем на 95% продукцию вируса. Наиболее активные конъюгаты ГК с L-PheOEt (2) и D-ValOMe (3) ингибировали стадию прикрепления химерных однозарядных инфекционных частиц DENV2 CprM-E (SRIP DENV2) CprME/JEV в клетках Vero E6 в зависимости от концентрации, что подтверждает ингибирующий эффект соединений-хитов на белок E DENV. Данные молекулярного докинга показали, что соединения 2 и 3 взаимодействуют с гидрофобным карманом между интерфейсами доменов I, II и стволовой области оболочки белка E DENV2 (рис. 1). Выявленные соединения-хиты представляют интерес для дальнейших расширенных исследований противовирусной активности и разработки новых мощных ингибиторов DENV, нацеленных на белок E.

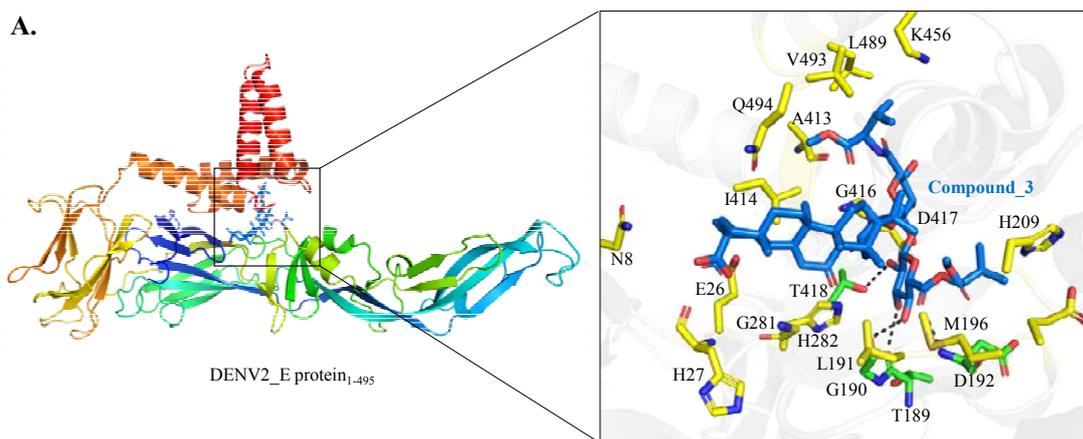


Рисунок 1. Молекулярное связывание соединения 3 с гидрофобным карманом β -OG белка E DENV-2. Слева — модель состыкованного белкового соединения; справа увеличенный вид кармана связывания β -OG. Белок DENV-2 E представлен в виде рисунка, а соединения и взаимодействующие остатки показаны в виде палочек (зеленый для взаимодействия с H-связью, желтый для гидрофобного взаимодействия)

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 22-43-08002) и Министерства по науке и технологиям Тайваня (грант MOST110-2923-B-039-001-MY3).

Руководители работы – д.х.н., проф. Л.А. Балтина, проф. Cheng-Wen Lin.

Исполнители - к.х.н. С.Ф. Петрова, к. фарм. н. Л.А. Балтина, Mann-Jen Hour, Yeh Chen.

Публикации:

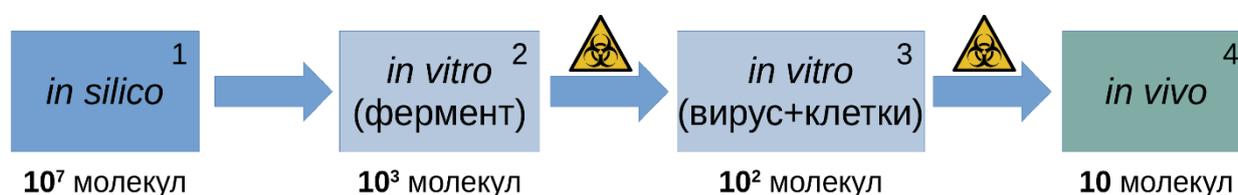
M.-J. Hour, Y. Chen, Ch.-S. Lin, L. A. Baltina, J.-Y. Kan, Y.-T. Tsai, Y.-T. Kiu, H.-Ch. Lai, L.A. Baltina, jr., S. F. Petrova. and Ch.-W. Lin. Glycyrrhizic Acid Derivatives Bearing Amino Acid Residues in the Carbohydrate Part as Dengue Virus E Protein Inhibitors: Synthesis and Antiviral Activity. // Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 10309; <https://doi.org/10.3390/ijms231810309>.

Полный цикл скрининга потенциальных лекарственных препаратов против COVID-19

*ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита)
(г. Москва)*

На уникальной научно-технологической базе Института полиомиелита разработана и валидирована система скрининга низкомолекулярных соединений – потенциальных ингибиторов главной протеазы Mpro коронавируса SARS-CoV-2 и коронавирусной инфекции в целом. Система включает стадии виртуального

скрининга *in silico* на основе ансамблевого молекулярного докинга, скрининга кинетики ингибирования протеазы *in vitro* флуоресцентным методом, валидации связывания ингибиторов с ферментом методом термического сдвига, анализа противовирусной активности и цитотоксичности, а также определение эффективности соединений *in vivo* в модели нелетальной коронавирусной пневмонии на сирийских хомяках. Определение ингибиторной активности низкомолекулярных соединений против Mpro основано на механизме фёрстеровского переноса энергии (FRET) в флуорогенном субстрате между донорной и акцепторной группой. Исследование противовирусной активности *in vitro* и *in vivo* проводится с использованием актуальных патогенных штаммов SARS-CoV-2 с соблюдением требований биологической безопасности.



Получение и очистку Mpro производили по описанной в литературе методике. В качестве субстрата был выбран пептид с донорно-акцепторной парой Dabcyl/Edans – Dabcyl-KTSAVLQ↓SGFRKM-E(Edans)-NH₂ (сайт расщепления указан стрелкой). Когда донор и акцептор находятся в непосредственной близости друг от друга (10–100 Å), энергия, испускаемая Edans, подавляется Dabcyl, что приводит к низкой флуоресценции или ее отсутствию; когда же расстояние между ними увеличивается при расщеплении субстрата, интенсивность флуоресценции увеличивается. Следовательно, по изменению интенсивности флуоресценции может быть напрямую определена активность фермента.

Валидация системы скрининга полного цикла проведена с использованием репозиционированных лекарственных препаратов – нарлапревира, боцепревира, теллапревира, рутана, дисульфирама и т.д., а также специфичных ингибиторов Mpro SARS-CoV-2 GC-376 и PF-00835231. Ингибиторная активность препаратов против главной протеазы коронавируса Mpro SARS-CoV-2 была исследована методами ферментативной кинетики и термического сдвига. Показатели эффективности ингибирования Mpro SARS-CoV-2 нарлапревиrom в бесклеточной системе скрининга на основе FRET-субстрата составили: IC₅₀ 3,46 ± 1,17 мкМ, K_i 2,04 мкМ. Аналогичные показатели для PF-00835231 составили 0.0055 ± 0.0015 мкМ и 0.0041 мкМ соответственно. Они хорошо согласуются с литературными данными. Величины сдвига температуры денатурации Mpro (ΔT_m) составили 0,5 и

1,5°C для концентраций нарлапревира 5 и 25 мкМ соответственно (концентрация Mpro 5 мкМ), а для PF-00835231 – 14°C.

Противовирусная активность нарлапревира и PF-00835231 в отношении SARS-CoV-2 была исследована в культуре клеток Vero. Полуэффективная концентрация EC₅₀ обоих соединений против инфекционного вируса SARS-CoV-2 составила 64 ± 12 мкМ. Полутоксическая концентрация CC₅₀ нарлапревира 106 ± 9 мкМ, PF-00835231 > 100 мкМ.

Сформирована модель патологии инфекции SARS-CoV-2 у сирийских хомяков, которая характеризуется снижением массы тела животных, увеличением массового коэффициента легких, наличием вируса в легких и орофарингеальных мазках, макроскопическими изменениями легких, характерными для пневмонии, в том числе вирусной. Полученная экспериментальная модель инфекции SARS-CoV-2 у сирийских хомяков полностью соответствует литературным данным. На основе модели проводится исследование эффективности вакцин, иммунобиологических и низкомолекулярных лекарственных препаратов.

Продемонстрирована высокая достоверность получаемых результатов скрининга. С помощью разработанного набора тест-систем проведен виртуальный скрининг более 30 тыс. соединений, скрининг *in vitro* более 1 тыс. соединений. Выявлены новые перспективные классы ингибиторов Mpro и репродукции SARS-CoV-2, для которых проводится структурно-обоснованная химическая оптимизация для повышения эффективности ингибирования фермента и достижения приемлемых показателей противовирусной активности и токсичности.

Разработанный цикл скрининга доступен для использования российскими научными организациями, занимающимися поиском препаратов для профилактики или лечения COVID-19.

Руководители работы – акад. РАН А.А. Ишмухаметов, акад. РАН А.М. Егоров, основные исполнители – к.б.н. Л.И. Козловская, к.х.н. Д.И. Осолодкин, к.х.н. В.И. Уварова, А.С. Лунин.

Организации-соисполнители: ИБХ РАН, УрФУ, ИОС УрО РАН, ИОХ РАН, ИБМХ РАН, ИХБФМ СО РАН, ИБОХ АН РУз, МГУ им. М.В. Ломоносова, ИМБ РАН.

Публикации:

1. Zakharova, M. Yu.; Kuznetsova, A. A.; Uvarova, V. I.; Fomina, A. D.; Kozlovskaya, L. I.; Kaliberda, E. N.; Kurbatskaia, I. N.; Smirnov, I. V.; Bulygin, A. A.; Knorre, V. D.; Fedorova, O. S.; Varnek, A.; Osolodkin, D. I.; Ishmukhametov, A. A.; Egorov, A. M.; Gabibov, A. G.; Kuznetsov, N. A. Pre-Steady-State Kinetics of the SARS-CoV-2 Main Protease as a

Powerful Tool for Antiviral Drug Discovery. *Front. Pharmacol.* **2021**, *12*, 773198.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.773198>.

2. Rubekina, A. A.; Kamzeeva, P. N.; Alferova, V. A.; Shustova, E. Yu.; Kolpakova, E. S.; Yakovchuk, E. V.; Karpova, E. V.; Borodulina, M. O.; Belyaev, E. S.; Khrulev, A. A.; Korshun, V. A.; Shirshin, E. A.; Kozlovskaya, L. I.; Aralov, A. V. Hydrophobic Rose Bengal Derivatives Exhibit Submicromolar-to-Subnanomolar Activity against Enveloped Viruses. *Biomolecules* **2022**, *12* (11), 1609. <https://doi.org/10.3390/biom12111609>.

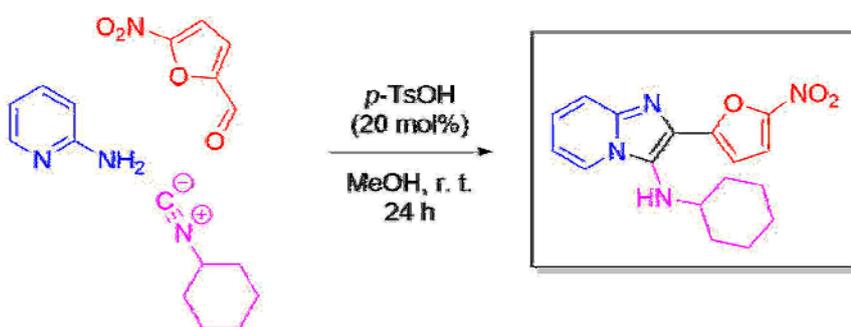
3. Сидорова, М. В.; Бибилашвили, Р. Ш.; Авдеев, Д. В.; Кожокаръ, У. С.; Палькеева, М. Е.; Овчинников, М. В.; Молокоедов, А. С.; Широков, Д. А.; Семенова, А. В.; Уварова, В. И.; Куляев, П. О.; Хватов, Е. В.; Игнатова, А. А.; Феофанов, А. В.; Осолодкин, Д. И.; Порозов, Ю. Б.; Козловская, Л. И.; Ишмухаметов, А. А.; Парфёнова, Е. В.; Егоров, А. М. Свойства и активность пептидов на основе клеточного рецептора ACE2 и их взаимодействие с рецепторсвязывающим доменом белка S вируса SARS-CoV-2. *Докл. РАН. Науки о жизни.* **2022**, *507*, 30–34.
<https://doi.org/10.31857/S2686738922060336>.

I.1.2. Антибактериальные и противогрибковые лекарственные средства

Новые антибактериальные нитрофураны на основе гетероароматических scaфolds, получаемых по реакции Грёмке-Блакберна-Бьенеме

Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета

Химически разнообразный набор из тринадцати замещенных остатком нитрофурана гетероциклических соединений был получен с помощью многокомпонентной реакции Грёмке-Блакберна-Бьенеме. Тестирование этих соединений на так называемую панель патогенов ESKAPE выявило очевидное ведущее соединение – *N*-циклогексил-2-(5-нитрофуран-2-ил)имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-амин, – которое показало отличный профиль в отношении *E. cloacae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae* и *E. faecium* (МИК 0,25, 0,06, 0,25 и 0,25 мкг/мл соответственно). Антибактериальный профиль этого соединения и практически удобный синтез позволяют рассматривать это соединение как кандидат для дальнейшей доклинической разработки. В ходе этого исследования были установлены определенные взаимосвязи структура–активность, которые были подкреплены экспериментами по гибкому докингу *in silico*. Оценка противотуберкулезного действия синтезированных соединений против лекарственно-чувствительных штаммов микобактерий туберкулеза *H37v* выявила невысокий потенциал изученных продуктов многокомпонентной реакции Грёмке-Блакберна-Биенайме в качестве химиотерапевтических средств против этого возбудителя.



ESKAPE pathogens (MIC, $\mu\text{g/mL}$):

<i>Enterobacter cloacae</i>	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	0.06
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0.25
<i>Acinetobacter baumannii</i>	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>100
<i>Enterococcus faecium</i>	0.25

Mycobacterium tuberculosis H37Rv:
MIC > 100 $\mu\text{g/mL}$

Руководитель – проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – к.х.н. А.В. Спаегин, к.х.н. М.А. Гуреев, д.м.н. Л.А. Краева. Работа проводилась совместно с Санкт-Петербургским НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера и Санкт-Петербургским НИИ фтизиопульмонологии.

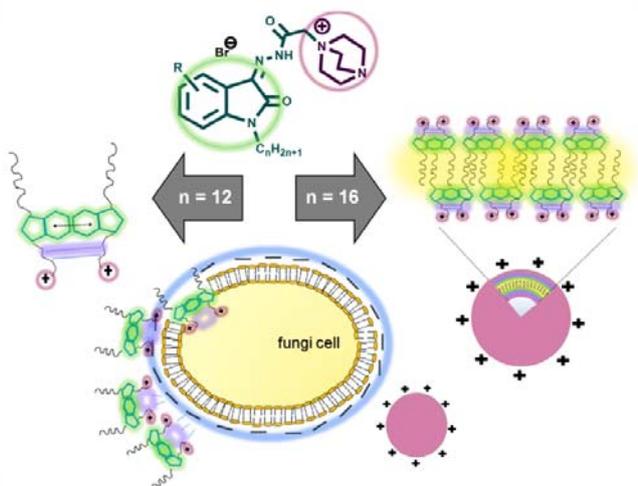
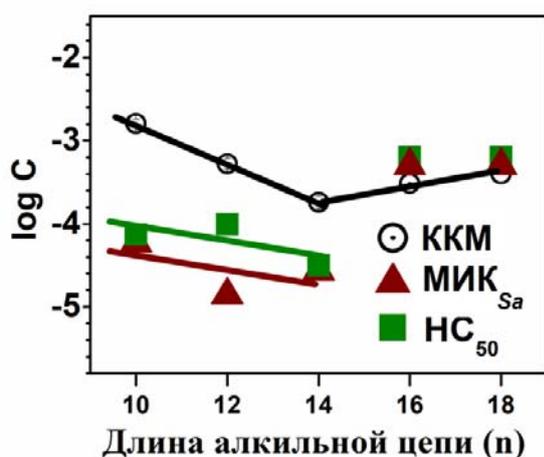
Публикация:

Sapegin, A.; Rogacheva, E.; Kraeva.; Gureev, M.; Dogonadze, M.; Vinogradova, T.; Yablonsky, P.; Balalaie, S.; Baykov, S. V.; Krasavin, M. Novel 5-Nitrofuran-Tagged Imidazo-Fused Azines and Azoles Amenable by the Groebke-Blackburn-Bienaymé Multicomponent Reaction: Activity Profile against ESKAPE Pathogens and Mycobacteria. *Biomedicines* **2022**, *10*, 2203.

Новые низкотоксичные производные изатина с широким спектром биологической активности

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)

Осуществлен дизайн и синтез новых амфифильных четвертичных аммониевых структур на платформе изатина. Полученные соединения имеют на порядок более низкие пороговые концентрации образования супрамолекулярных ансамблей, высокую биологическую активность в отношении метициллин-резистентных штаммов *S. aureus* (МИК 3.5 и 7.0 мкМ), а также высокую селективность в отношении грибов *C. albicans* по сравнению с триалкил-аммониевыми аналогами, проявляя при этом низкую токсичность, низкий уровень гемолиза и отсутствие негативного влияния на систему гемостаза. Представители фенольных изатин-3-ацилгидразонов обладают активностью против широкого ряда фитопатогенов (в 2.5–13 раз превышающую активность препаратов норфлоксацин и флудиоксонил).



Руководитель работ – член-корр. РАН, д.х.н, проф. В.Ф. Миронов, ответственные исполнители: к.х.н. А.В. Богданов, З.М. Шайхутдинова, Е.А. Бурцева, к.х.н. Т.Н. Паширова, к.х.н. А.Е. Вандюков, к.б.н. А.Д. Волошина, к.х.н. Н.В. Терехова.

Публикации:

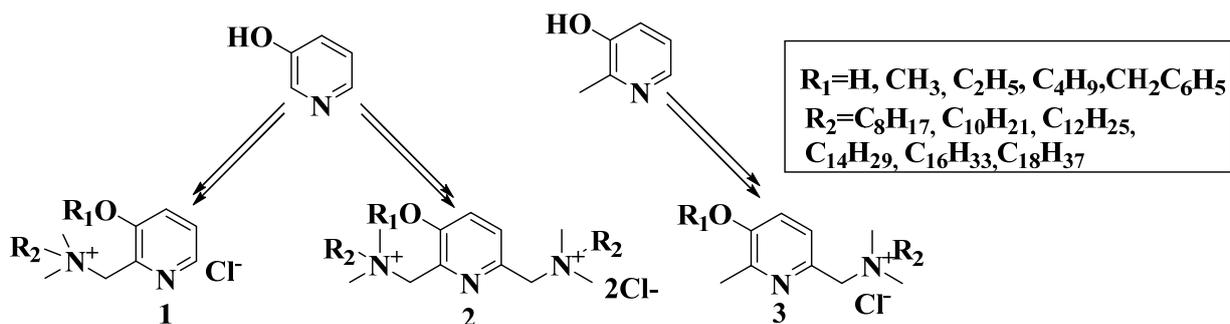
J. Mol. Liquids. (Q1). 2022, 325: 120217; 2021, 290: 111220. Chem. Biodiver. (Q3). 2022, 19: e202100496. ADMET and DMPK. (Q). 2022, 10: 163-179. Russ. J. Gen. Chem. (Q4). 2021, 91: 1282-1291. Dokl. Chem. (Q4). 2020, 494: 136-140.

Четвертичные аммониевые соединения на основе 3-гидроксипиридина: синтез и биологические свойства

ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
(г. Казань)

Инфекционные заболевания, вызываемые резистентными микроорганизмами, являются одной из важнейших проблем современного здравоохранения. Основным способом ее решения является разработка безопасных и эффективных в отношении резистентных микро-организмов лекарственных средств.

В продолжение систематических исследований четвертичных аммониевых соединений (ЧАС) на основе пиридоксина, проводимых в НОЦ фармации Казанского федерального университета, в настоящей работе была синтезирована библиотека из 31 моно- и бис-ЧАС на основе его структурных аналогов – производных 3-гидроксипиридина. Исследование их антибактериальной активности *in vitro* на музейных и клинических штаммах бактерий, а также токсичности *in vitro* на условно-нормальных клетках человека позволило выявить бис-аммониевое соединение-лидер (**2**, $R_1 = \text{CH}_3$, $R_2 = \text{C}_{12}\text{H}_{25}$). Данное соединение проявило более высокую по сравнению с коммерческими антисептиками бензалкония хлоридом, мирамистином и хлоргексидином активность на клинических штаммах как грам-положительных (МИК = 0.5–1 мкг/мл), так и грамотрицательных бактерий (МИК = 1–16 мкг/мл), а также более низкую в сравнении с бензалкония хлоридом и цетилпиридиния хлоридом токсичность *in vivo* (ЛД₅₀ = 826 мг/кг, мыши, пероральное введение).



Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, основные исполнители – к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. С.В. Сапожников, к.х.н. М.Н. Агафонова, к.б.н. Р.Р. Казакова, Р.М. Вафина, Е.С. Булатова, А.С. Яндиминова.

Публикации:

Штырлин Н.В., Вафина Р.М., Сапожников С.В., Калугин Л.Е., Гарипов М.Р., Яндиминова А.С., Гнездилов О.И., Никишова Т.В., Агафонова М.Н., Булатова Е.С., Казакова Р.Р., Штырлин Ю.Г. Синтез и антибактериальная активность четвертичных аммониевых соединений на основе 3-гидроксипиридина // Изв. АН. Сер. хим., 2022, № 12, с. 2654–2669.

Репозиционирование действия унитиола: ингибирование металло-β-лактамаз для подавления карбапенем-резистентных грамотрицательных бактерий

*МГУ имени М.В. Ломоносова,
Государственный научный центр прикладной микробиологии
и биотехнологии Роспотребнадзора*

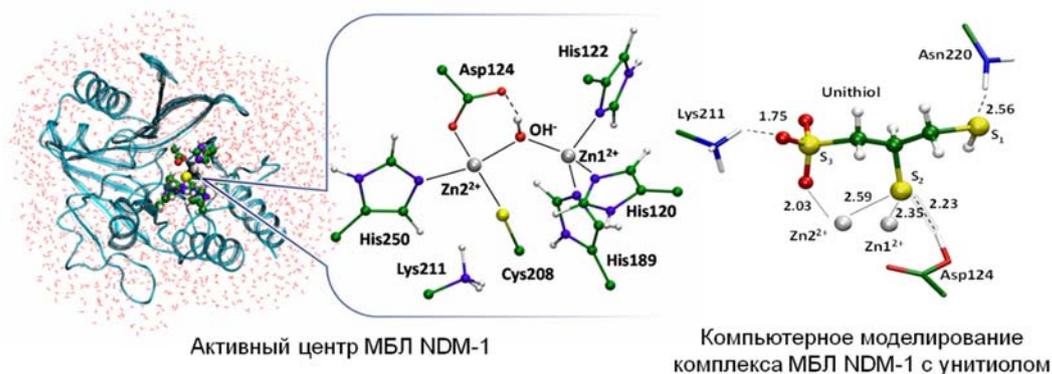
Растущая устойчивость бактерий-возбудителей инфекций к антибиотикам является острой проблемой клинической медицины во всем мире. Многие грамотрицательные бактерии уже приобрели устойчивость к наиболее широко используемому классу антибактериальных препаратов – β-лактамам. Одним из основных механизмов является инактивация β-лактамных антибиотиков бактериальными β-лактамазами. Появление и распространение этих ферментов представляет собой постоянную проблему для клинического лечения инфекций и разработки новых антибиотиков и ингибиторов. Особую угрозу представляет распространение Zn-содержащих металло-β-лактамаз, эффективно гидролизующих карбапенемы. Репозиционирование известных лекарственных препаратов, уже одобренных для клинического применения, является перспективным подходом к поиску новых ингибиторов данных ферментов.

Мы показали ингибирующую активность известного детоксицирующего антидота 2,3-димеркаптопропан-1-сульфоната (унитиола) против металло-β-лактамаз двух типов. Унитиол действует как конкурентный ингибитор гидролиза меропенема рекомбинантной металло-β-лактамазой NDM-1 с $K_i = 16,7$ мкМ. Это на порядок меньше, чем K_i каптоприла – ингибитора ангиотензин-превращающего фермента, одобренного в качестве препарата для лечения артериальной гипертензии. С использованием микробиологических методов

установлено, что унитиол ингибирует природные металло- β -лактамазы NDM-1 и VIM-2, продуцируемые резистентными к карбапенемам штаммами *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Анализ трехмерных полных атомных структур комплексов ферментов NDM-1 и VIM-2 с унитиолом с использованием моделирования QM/MM показал, что тиоловая группа ингибитора располагается между катионами цинка активного центра, занимая то же место, что и каталитический гидроксид-анион в фермент-субстратном комплексе. Сульфатная группа образует как координационную связь с катионом цинка, так и водородные связи с положительно заряженным остатком (лизином или аргинином), ответственным за правильную ориентацию антибиотиков при связывании с активным центром перед гидролизом.

Таким образом, экспериментально и теоретически показано, что унитиол является перспективным конкурентным ингибитором металло- β -лактамаз и может быть использован в комплексной терапии совместно с известными β -лактамными антибиотиками.



Руководитель работы – акад. РАН А.М. Егоров, основные исполнители – к.х.н. В.Г. Григоренко, д.ф.-м.н. М.Г. Хренова

Организации-соисполнители: МГУ имени М.В. Ломоносова, ФБУН ГНЦ ПМБ Роспотребнадзора

Публикация:

Grigorenko V.G., Khrenova M.G., Andreeva I.P., Rubtsova M.Yu., Lev A.I., Novikova T.S., Detusheva E.V., Fursova N.K., Dyatlov I.A., Egorov A.M. Drug repurposing of the unithiol: inhibition of metallo- β -lactamases for the treatment of carbapenem-resistant gram-negative bacterial infections. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 1834.

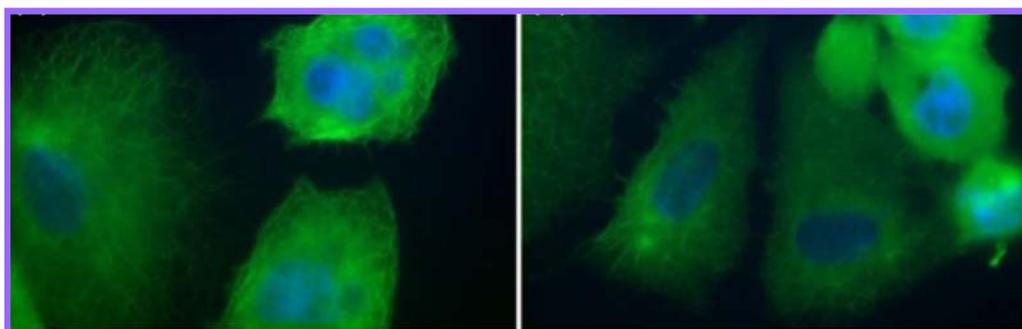
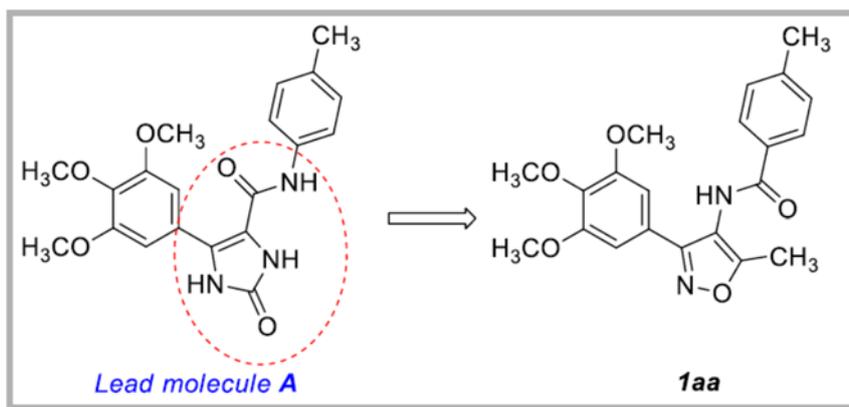
<https://doi.org/10.3390/ijms23031834>

I.2. Противоопухолевые лекарственные средства

Новые замещенные 5-метил-4-ациламиноизоксазолы как антимитотические агенты: обнаружение селективности действия на клетки аденокарциномы простаты LNCaP

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

Предложена серия структур новых антимитотических агентов, полученных путем биоизостерической замены центрального фрагмента (*scaffold hopping*) тубулин-направленного соединения-лидера **A** замещенной 4-аминоизоксазольной группировкой (структура **1aa** и ее аналоги). Целевые соединения синтезировали по четырехстадийной схеме, включающей в себя в качестве ключевой стадии гетероциклизацию β -арилзамещенных винилкетонов. Для 4-метил-*N*-(5-метил-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)бензамида **1aa** обнаружена способность вызывать частичную деполимеризацию клеток карциномы легких A549 при высоких концентрациях (100 мкМ) и полностью ингибировать клеточный рост в концентрации 100 нМ (см. рисунок), что свидетельствует о мультитаргетном механизме его цитотоксического действия.



В ходе изучения соотношений *структура–активность* для полученной серии веществ показано, что 3,4,5-триметоксифенильный фрагмент играет ключевую роль в связывании с тубулином и другой молекулярной мишенью, а также выявлен не действующий на тубулин аналог молекулы **1aa** – 3-метил-*N*-(5-метил-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)бензамид, цитотоксичность которого к линии аденокарциномы простаты LNCaP ($IC_{50}=0.3$ мкМ) на порядок выше, чем к линиям условно нормальных клеток WI-26 VA4 ($IC_{50} = 2.3$ мкМ) и HUVES ($IC_{50} = 5.6$ мкМ), и значительно выше, чем к первичной культуре фибробластов ($IC_{50} > 75$ мкМ).

Руководители работ – д.х.н., проф. Е.Б. Аверина; д.х.н., проф., зав. каф. Е.Р. Милаева; д.х.н., проф. О.Н. Зефирова.

Основные исполнители – к.х.н. Д.А. Василенко, К.С. Садовников. Работа выполнена совместно с Университетом гор. Росток, Тольяттинским государственным университетом и НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

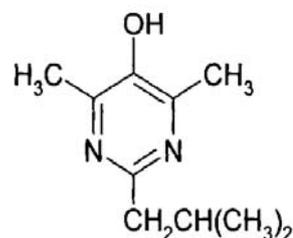
Публикации:

K.S. Sadovnikov, D.A. Vasilenko, Y.A. Gracheva, N.A. Zefirov, E.V. Radchenko, V.A. Payulin, Y.K. Grishin, V.A. Vasilichin, A.A. Shtil, P.N. Shevtsov, E.F. Shevtsova, T.S. Kuznetsova, S.A. Kuznetsov, A.S. Bunev, O.N. Zefirova, E.R. Milaeva, E.B. Averina. *Archiv der Pharmazie*, 2022, e2100425. DOI: 10.1002/ardp.202100425.

Противоопухолевая активность производных 5-оксипиридина

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва

В отделе химии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» разработано и синтезировано производное 5-оксипиридина: СНК-411 (2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридин патент RU2518889 C2, Bull. №16, 10.06.2014, ФИПС, Москва). СНК-411 отличается незначительная растворимость (растворение при температуре $+70^{\circ}\text{C}$). Для получения препарата с улучшенными технологическими характеристиками, более выраженной противоопухолевой и антиметастатической активностью было синтезировано соединение СНК-578 (хлоргидрат 2-изобутил-4,6-диметил-5-оксипиридина, патент RU 2686672 C1, Bull. №13, 30.04. 2019, ФИПС, Москва; евразийский патент № 041226, 28.09.2022, В1, Бюл. № 9.). В



проведенных ранее исследованиях было показано, что СНК-411 *in vitro* подавляет К-562, *in vivo* вызывает увеличение количества естественных киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, на разных опухолевых моделях уменьшает содержание проонкогенных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6, связующего звена через СТАТ3 между воспалением и стимуляцией метастазирования многих видов рака. Совместное курсовое введение СНК-578 в дозе 10 мг/кг с двукратным введением гемцитабина в дозе 150 мг/кг вызывало торможение роста опухоли на 80%. Увеличение продолжительности жизни (УПЖ) при введении гемцитабина мышам с аденокарциномой молочной железы Ca755 оставило 44%, при введении СНК-578 УПЖ составило 21%. Совместное введение гемцитабина с СНК-578 вызывало увеличение продолжительности жизни на 71%. Кроме того, введение производных 5-оксипириимидина совместно с гемцитабином восстанавливало содержание гемоглобина и эритроцитов до показателей интактного контроля.

Руководитель работы – член-корр. РАН Дурнев А.Д., д.б.н. Коваленко Л.П., исполнители – к.х.н. Никитин С.В., м.н.с Журиков Р.В.

Публикации:

Nikitin S.V., Kovalenko L.P., Rebeko A.G., Zhurikov R.V., Ivanova E.A., Durnev A.D. Synthesis and Antitumor and Antimetastatic Activity of 5-hydroxypyrimidine Derivatives // Pharmaceutical Chemistry Journal, 2019, vol. 53, p. 697-700.

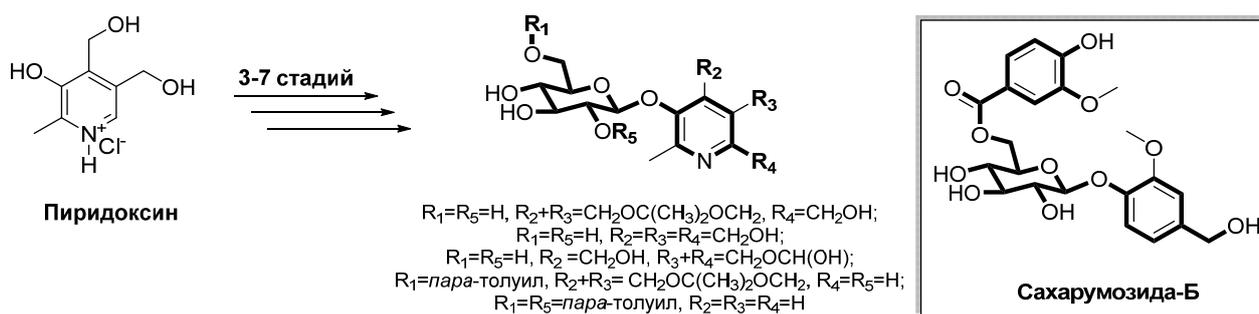
K.V. Korzhova, L.P. Kovalenko, E.A. Ivanova, S.V. Nikitin, and A.D. Durnev. Effect of 5-oxypyrimidine derivatives on tumour growth in and lifespan of C57Bl/6 mice with epidermoid lung carcinoma // Bulletin of Experimental Biology and Medicine, 2020, vol. 169 (2), p. 226-229.

Синтез пиридоксинсодержащих структурных аналогов сахарумозида-Б, обладающих противоопухолевой активностью.

*ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»
(г. Казань)*

Разработка противоопухолевых лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью и безопасностью, является одним из приоритетных направлений медицинской химии. Известно, что сахарумозид-Б (saccharumoside-B) и его биоизостерные аналоги обладают антипролиферативной и проапоптотической активностью.

В продолжение систематических исследований производных пиридоксина, содержащих фармакофорные группы в различных положениях пиридинового цикла, нами был синтезирован ряд новых производных фенольного гликозида сахарумозид-Б на основе пиридоксина и 3-гидрокси-2-метилпиридина и изучена их цитотоксичность *in vitro* в отношении трех условно нормальных и девяти опухолевых клеточных линий человека из коллекции АТСС в сопоставлении с камптотецином, доксорубицином и сахарумозидом-Б. Исследовано влияние периферических фрагментов фенольного гликозида на целевую активность и установлены закономерности «структура–противоопухолевая активность». Выявленные соединения-лидеры обладают низкой токсичностью и выраженной противоопухолевой активностью, превосходящей активность сахарумозид-Б, и представляют интерес для дальнейшей разработки на их основе новых противоопухолевых средств. Предложен новый эффективный подход к синтезу сахарумозид-Б, который отличается от известного в литературе метода простотой методик синтеза и очистки, использованием недорогих реагентов, хорошей воспроизводимостью и общим высоким выходом.



Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, основные исполнители – к.х.н. М.В. Пугачев, к.х.н. М.Н. Агафонова, д.х.н. К.В. Балакин.

Публикации:

М.В. Пугачев, М.Н. Агафонова, О.И. Гнездилов, Ю.В. Бадеев, Е.И. Романова, Т.В. Никишова, К.В. Балакин, Ю.Г. Штырлин. Синтез и изучение взаимосвязи «структура - противоопухолевая активность» новых пиридоксинсодержащих структурных аналогов сахарумозид-Б. *Изв. АН. Сер. хим.* 2022, 11, 2416-2425.

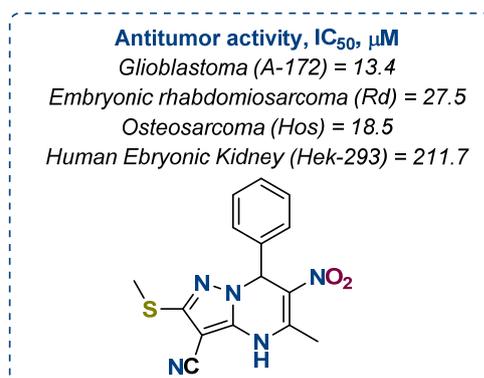
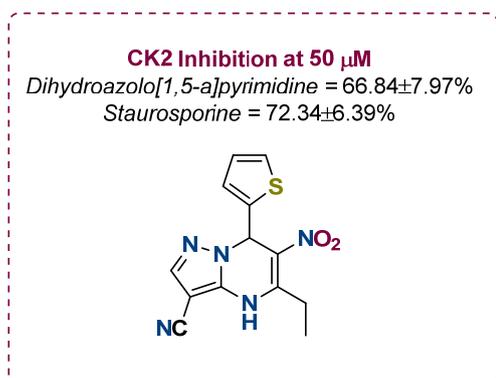
СК2 ингибирование и противоопухолевая активность 4,7-дигидро-6-нитроазоло-[1,5-а]пиримидинов

*Уральский Федеральный Университет
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)
Волгоградский государственный медицинский университет*

Одним из актуальных направлений создания противоопухолевых лекарственных препаратов является ингибирование биологических мишеней, ответственных за рост, пролиферацию и выживание опухолевых клеток. В частности, перспективной мишенью для химио-терапии является киназа 2 типа. Для поиска новых низкомолекулярных малотоксичных ингибиторов нами ранее был разработан метод синтеза 4,7-дигидро-6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов.

Полученные соединения исследовались на ингибирующую активность в отношении человеческой рекомбинантной СК2 с помощью ADP-GloTM эксперимента. Помимо этого, были получены показатели IC₅₀ на основании МТТ теста в отношении глиобластомы (A-172), эмбриональной рабдомиосаркомы (Rd), остеосаркомы (Nos) и клеток эмбриональной почки человек (Hek-293). Среди 20 исследованных соединений 4 проявили ингибирующую активность в отношении СК2, близкую к препарату сравнения Стауроспорину. Наиболее перспективное в МТТ тесте соединение имеет показатели IC₅₀ в диапазоне 13 ÷ 27 мкмоль.

В то же время механизмы подавления роста культивируемых клеток остаются неясными и требуют дальнейшего изучения. Можно предположить, что экспериментальные данные цитотоксического действия не полностью объясняются влиянием на СК2. Тем не менее было показано, что азоло[1,5-а]пиримидины ингибируют как ферментативную активность СК2, так и жизнеспособность опухолевых клеток. С другой стороны, исследованные соединения значительно подавляют рост неопластических клеток, не влияя на СК2. Можно предположить, что цитотоксический эффект этих структур может быть обусловлен воздействием на другие внутриклеточные мишени. В любом случае результаты свидетельствуют о перспективности исследования 4,7-дигидро-6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов в качестве нового класса противоопухолевых соединений.



Руководители работы – член-корр. РАН В.Л. Русинов, академик А.А. Спасов, исполнители – д.х.н. Е.Н. Уломский, Д.Н. Ляпустин, к.м.н. В.В. Мелехин, к.м.н. Д.А. Бабков (ВолГМУ).

Новые противоопухолевые агенты на основе стероидного скаффолда

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им. В.Н. Ореховича*

Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из ведущих причин смертности мужчин от онкологических заболеваний. На 2017 год количество пациентов с РПЖ в России составляло 40,8 тыс., причем прирост заболеваемости с 2007 по 2017 гг. составил 70,61 % при среднем темпе прироста за 2017 г. – 5,09%. Зависимость развития РПЖ от уровня андрогенов известна уже более 70 лет, а стратегия лечения РПЖ основана на снижении уровня андрогенов. Обычно РПЖ поддается полному излечению в локализованных стадиях и хорошо отвечает на антиандрогенную терапию в диссеминированных формах. Скорость опухолевой прогрессии существенно варьирует, и многие пациенты могут жить длительно даже при наличии отдаленных метастазов. Однако практически у всех пациентов после андрогенной депривации наблюдается прогрессирование РПЖ, но у многих из них опухоль может отвечать на терапию другими гормональными/антигормональными препаратами. Поэтому поиск новых агентов против рака предстательной железы является актуальной задачей.

Ранее в лаборатории Синтеза физиологически активных соединений ИБМХ был осуществлен дизайн и синтез большой серии азотсодержащих производных 17(20)-норпрегнена – потенциальных ингибиторов CYP17A1. Из полученной серии на основании первичных тестов на биологическую активность было выбрано одно соединение-лидер – алсевирон (рис. 1).

Было выяснено, что алсевирон превосходит абиратерон по многим параметрам, в частности: обладает большей биодоступностью; более активно снижает уровень тестостерона в сыворотке крови у мышей BDF1; противоопухолевая активность алсевирона в разовой дозе 300 мг/кг при 10-кратном введении была выше, чем таковая у абиратерона при такой же дозе и режиме введения на моделях подкожных ксенографтов DU145; алсевирон, в отличие от абиратерона, активно повреждает ДНК опухолевых клеток.

При исследовании алсевирона были получены данные, которые позволили осуществить дизайн еще одной серии азотсодержащих стероидных производных, но уже на основе 16(17)-андростена. Далее новые соединения были синтезированы и протестированы на биологическую активность, что позволило выбрать еще одно соединение-лидер – мизолакрон (см. рис. 1). Мизолакрон значительно превосходил по цитотоксическому эффекту как алсевирон, так и абиратерон. Кроме того, мизолакрон более эффективно ингибировал CYP17A1 и так же, как и алсевирон, повреждал ДНК опухолевых клеток.

Уже проведенные исследования позволяют предположить, что мизолакрон будет иметь все преимущества алсевирона, но обладать более высокой биологической активностью. Еще одним преимуществом мизолакрона является простота и дешевизна его синтеза. Полученные данные свидетельствуют, что алсевирон и мизолакрон обладают высоким фармакологическим потенциалом и имеют все шансы стать лекарственными препаратами.

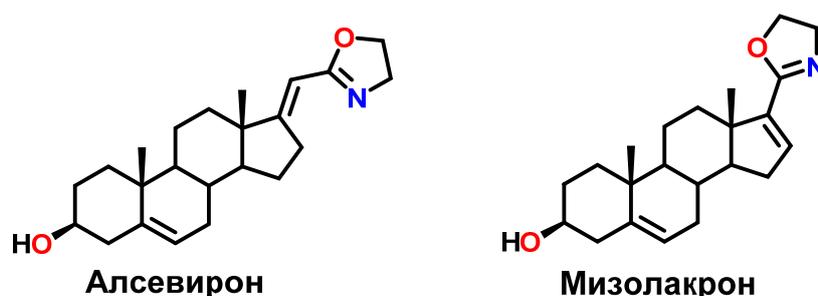


Рисунок 1. Структуры алсевирона и мизолакрона.

Следующим этапом работы лаборатории стал поиск новых противоопухолевых агентов против рака предстательной железы на основе конъюгатов стероидов с различными биологически активными группами, способных вызывать протеосомальную деградацию андрогенового рецептора.

На данный момент осуществлен дизайн и синтез первой серии соединений, построены молекулярные модели их взаимодействия с LBD андрогенового рецептора, выбраны таргетные группы, активные группы и оптимизированы длина и характер линкера (рис. 2).

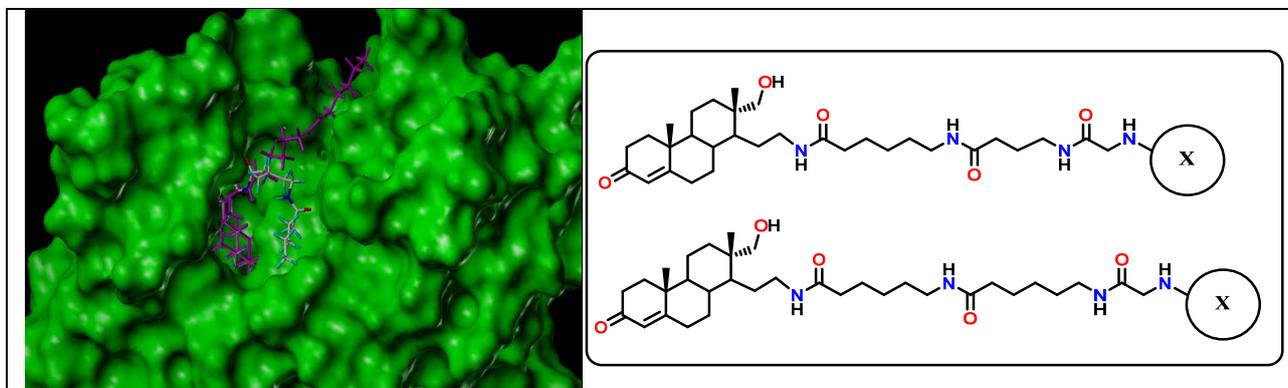


Рисунок 2. Конъюгаты, способные вызывать протеосомальную деградацию андрогенового рецептора.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы).

Руководители работы: зав. лаб, к.х.н., Золотцев В.А.; г.н.с., д.б.н., проф. Мишарин А.Ю.

Исполнители – м.н.с. Корольчук А.М., м.н.с. Латышева А.С.

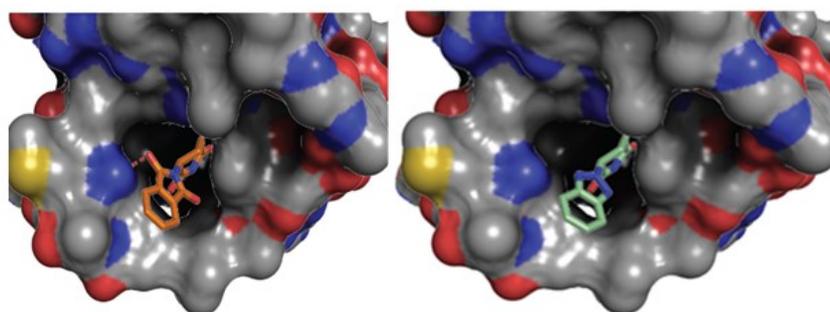
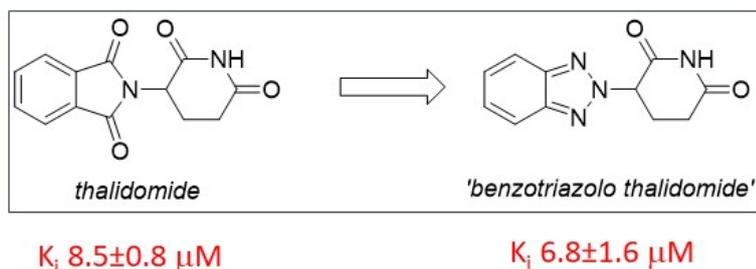
Новый лиганд убиквитин E3 лигазы CRBN на основе бензотриазола

Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета

Убиквитин E3 лигаза CRBN (Цереблон) – наиболее популярная мишень для дизайна направленных стимуляторов протеолиза аномально активных белковых молекул внутри клетки по механизму убиквитин-зависимой протеасомной деградации. Однако в большинстве известных на сегодня деградаторов типа PROTAC (proteolysis-targeting chimeras) в качестве лиганда CRBN используются производные талидомида, прочно ассоциированного с крайне нежелательными побочными явлениями. Таким образом, поиск новых лигандов CRBN, отличных по структуре от талидомида и его производных, представляет собой очень актуальную задачу.

В 2022 году в СПбГУ был синтезирован аналог талидомида, в котором фталиimidный фрагмент заменен на бензотриазол. В результате такой модификации

сродство к CRBN увеличилось, а режим связывания с мишенью был подтвержден кристаллографией лиганда с белком.



В настоящее время при поддержке РНФ ведутся исследования по разработке функционально замещенных версий «бензотриазолоталидомида» и построения на их основе деградаторов белков по типу PROTAC.

Руководитель – Проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – д.х.н., проф. Д.В. Дарьин, к.х.н. Д.Д. Жуковский, А.И. Бубырев, Е.Ю. Левашова.

Публикация

Krasavin, M.; Bubyrev, A.; Kazantsev, A.; Heim, C.; Maiwald, S.; Zhukovsky, D.; Dar'in, D.; Hartmann, M. D.; Bunev, A. Replacing the Phthalimide Core in Thalidomide with Benzotriazole. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, 37, 527-530.

Поиск потенциальных противоопухолевых агентов среди биоконъюгатов дегидрокостуслактона и алантолактона с полиалкокксибензолами, полученных с помощью метода «клик»-химии

*Институт физиологически активных веществ
Федерального исследовательского центра проблем химической физики
и медицинской химии Российской академии наук (г. Черноголовка)*

Продукты природного происхождения вызывают интерес исследователей как источники биологически активных субстратов с широким фармакологическим

профилем. Некоторые сесквитерпеновые лактоны и их производные обладают противоопухолевыми свойствами. Большинство сесквитерпеновых лактонов содержат активированный экзометиленовый фрагмент, легко вступающий в реакцию с нуклеофилами по реакции Михаэля, что позволяет создавать на их основе бифармакофорные соединения. Данная работа заключалась в исследовании биологических свойств целевых биоконъюгатов на основе дегидрокостус-лактона и алантолактона с ароматическими полиалкоксихпроизводными, полученными с использованием методологии «клик»-химии (рис. 1).

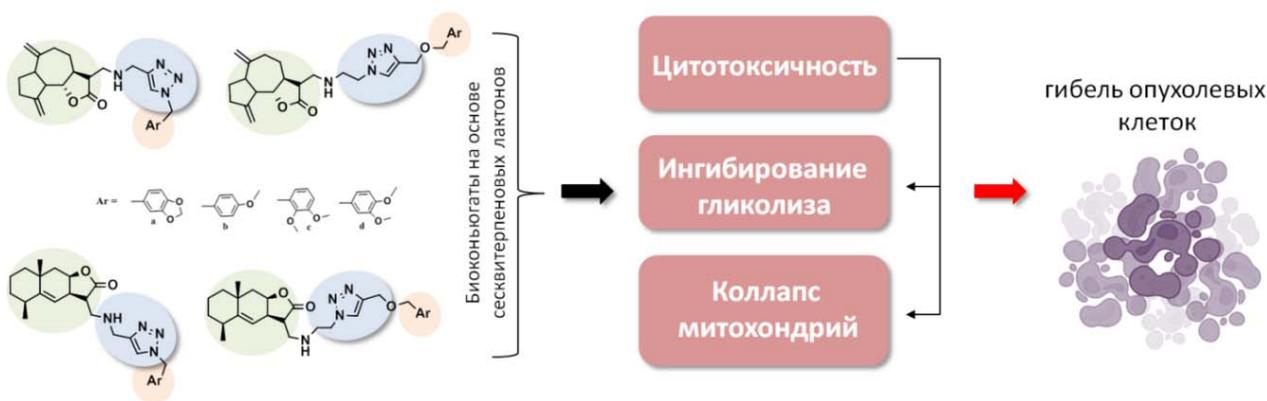


Рисунок 1. Противоопухолевый потенциал биоконъюгатов на основе дегидрокостуслактона и алантолактона с ароматическими полиалкоксихпроизводными.

Было показано, что на выраженность токсического эффекта по отношению к клеточным культурам оказывают влияние длина 1,2,3-триазольного спейсера, а также природа используемых фармакофорных частей. При изучении возможных механизмов токсического действия данных соединений также была выявлена чёткая корреляция с результатами исследования цитотоксического профиля. Так, наиболее выраженная способность вызывать диссипацию трансмембранного потенциала митохондрий и ингибировать параметры гликолитической функции трансформированных клеток была отмечена именно для конъюгатов алантолактона с длинным спейсером и дегидрокостуслактона с противоположной длиной спейсера. Таким образом, биоконъюгаты на основе сесквитерпеновых лактонов и полиалкоксихбензолов могут рассматриваться в качестве перспективной основы для создания потенциальных противоопухолевых агентов.

Исследования выполнены в рамках Государственного задания FFSN-2021-0013 (2021–2023) коллективом Лаборатории биохимии патологических процессов ИФАВ РАН.

Ответственный исполнитель: к.х.н., в.н.с., Неганова М.Е.

Публикации:

- 1) Artyushin O.I., Sharova E.V., Nikolaeva N.S., Aleksandrova Yu.R., Semakov A.V., Neganova M.E., Brel V.K. Russian Journal of General Chemistry, ISSN 1070-3632. - 2022. – V. 92. - No. 6. – pp. 960–968.
- 2) M.E. Neganova, E.V. Smirnova, E.V. Sharova, O.I. Artyushin, Yu.R. Aleksandrova, E.Yu. Yandulova, N.S. Nikolaeva, V.K. Brel. Molecules. 2022. (принята к печати).

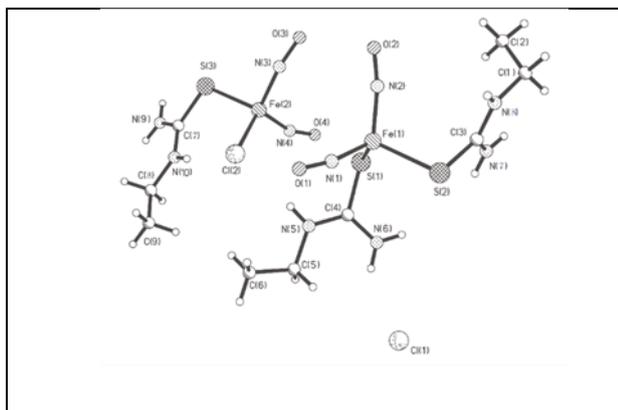
Катионный динитрозильный комплекс железа с N-этилтиомочевинной проявляет избирательную токсичность в отношении клеток глиобластомы *in vitro*

*ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН
(г. Черногловка)*

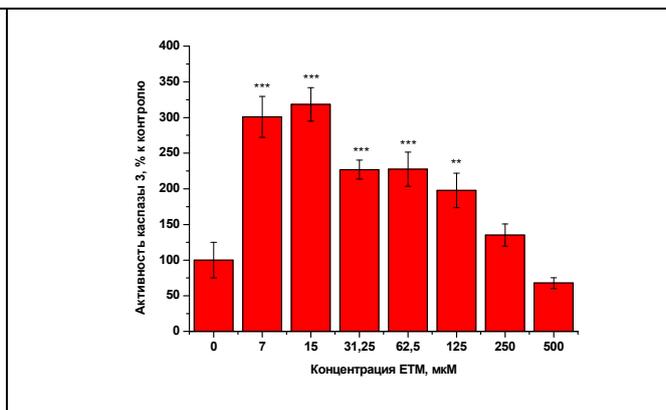
В результате исследования потенциальной противоопухолевой активности ряда динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиомочевинной и ее алифатическими производными было определено, что комплекс с N-этил-тиомочевинной (ЕТМ) обладает как уникальной избирательной активностью по отношению к клеткам глиобластомы *in vitro*, так и высоким потенциалом цитотоксического действия на различных культурах опухолевых клеток человека. Показано, что цитотоксичность ЕТМ для клеток наиболее восприимчивой линии глиобластомы А-172 на три порядка выше, чем для неопухолевых клеток Vero.

Исследование цитотоксического действия комплекса на нескольких линиях опухолевых клеток глиобластомы показало, что ЕТМ активирует клеточную гибель во всех случаях, но с различной эффективностью. Определено, что комплекс не влияет на процессы клеточного деления, но способствует повышению активности проапоптотических ферментов каспазы 3 и каспазы 8. Кроме того, цитотоксический эффект реализуется по пути апоптотической клеточной гибели, которая сопровождается переходом фосфотидилсерина на внешнюю сторону клеточной мембраны. Важную роль в запуске механизмов клеточной гибели могут играть свободнорадикальные молекулы – активные формы кислорода и монооксид азота, концентрация которых значительно увеличивается при действии комплекса на опухолевые клетки.

Глиобластома является основной формой опухолей головного мозга и одним из самых агрессивных видов рака. В этой связи результаты, полученные в работе, позволяют с уверенностью отнести ДНКЖ с N-этилтиомочевинной к семейству новых перспективных агентов – доноров NO с противоглиомными свойствами.



Структура соединения ЕТМ по данным монокристалльного РСА



Увеличение активности каспазы 3 при действии ЕТМ на клетки глиобластомы А-172

Руководители работы – акад. С.М. Алдошин, д.х.н. Н.А. Санина, исполнители – к.б.н. А.А. Балакина, к.б.н. А.А. Терентьев, Т.С. Ступина, аспирант В.И. Амозова

Публикации:

Sanina N.A., Sulimenkov I., Emel'yanova N.S., Konyukhova A.S., Stupina T. S., Balakina A.A., Terentiev A.A., Aldoshin S.M. Cationic dinitrosyl iron complexes with thiourea exhibit selective toxicity to brain tumor cells in vitro // Dalton Transactions, 2022, 51, 8893-8905 (Q1)

Кандидаты в химиотерапевтические средства на основе оловоорганических соединений

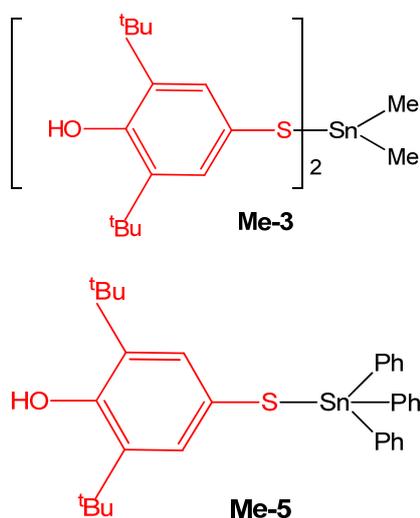
*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
Химический факультет*

Ростовский государственный медицинский университет

Химические субстанции бис-(3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) диметилолова (**Me-3**) и (3,5-ди-*трет*-бутил-4-гидроксифенилтиолат) трифенилолова (**Me-5**) являются перспективными кандидатами для разработки химиотерапевтических средств при лечении меланомы В16 и эпидермоидной карциномы Lewis.

Таблица 1.

Субстанции	Класс токсичности по СГС	LD ₅₀ , мг/кг	МПД*, мг/кг
Me-3	V	> 2000	2000
Me-5	IV	954,0±58,3	750



Проводимые в настоящее время доклинические исследования показывают, что данные субстанции вызывают умеренный противоопухолевый и выраженный антиметастатический эффект (Рис. 1) при введении в суммарной дозе 375 мг/кг и 250 мг/кг соответственно. Токсикометрические характеристики исследуемых соединений при однократном внутрижелудочном введении крысам Wistar (самки) приведены в табл. 1.

Определены значения LD₅₀, оценены средняя продолжительность жизни животных, безопасность применения по протоколу OECD 420 гепатотоксичность и кардиотоксичность, влияние как на первичный очаг эпидермоидной карциномы Lewis, на активность метастазирования в легкие, определены маркеры антиоксидантной защиты тканей и органов, проведены патоморфологические исследования, оценено изменение активности маркерных ферментов крови (креатинкиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза, ала-нинамино-трансфераза) и степень окислительного стресса.

Авторы: Милаева Е.Р., Шпаковский Д.Б., Никитин Е.А., Додохова М.А., Котиева И.М., Сафроненко А.В.

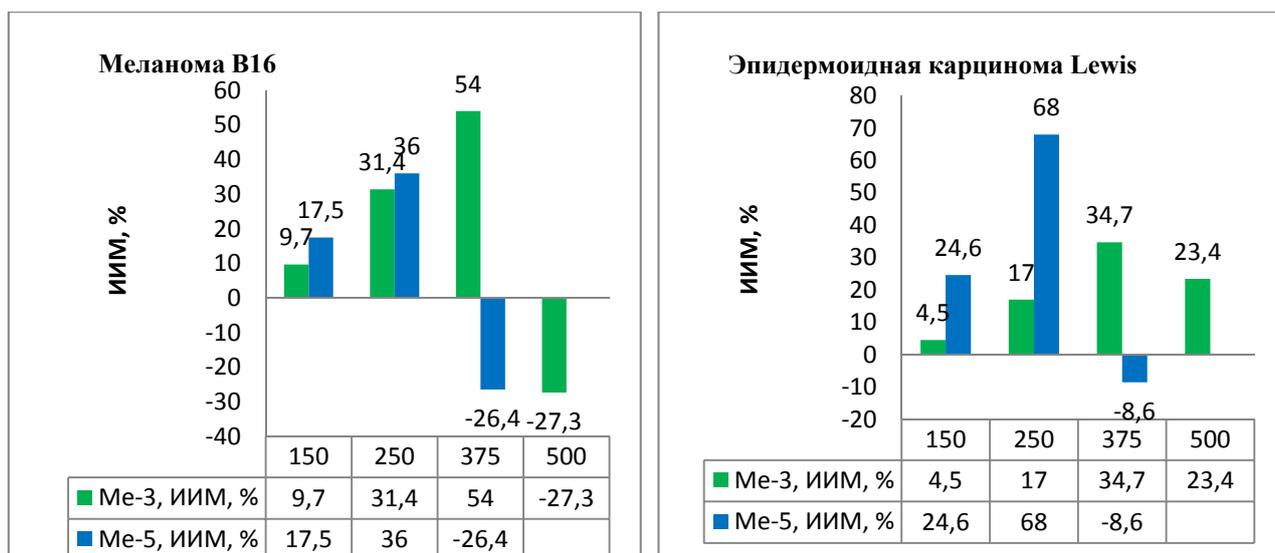


Рисунок 1. Влияние Me-3 и Me-5 на интенсивность процесса метастазирования в легкие (ИИМ - индекс ингибирования метастазирования, %)

Публикации:

J. Clinical Oncology. 2022, 40, no16_suppl., e15080-e15080

DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15080; 2022, 40, no16_suppl., e15004

DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e15004.

Bull. Exp. Biol. Medicine. 2022, 172, 6, 752-755 DOI: 10.1007/s10517-022-05471-w; 2022, 173, 5, 588-591 DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-5-588-591. Патент РФ2765955 С1, 07.02.2022.

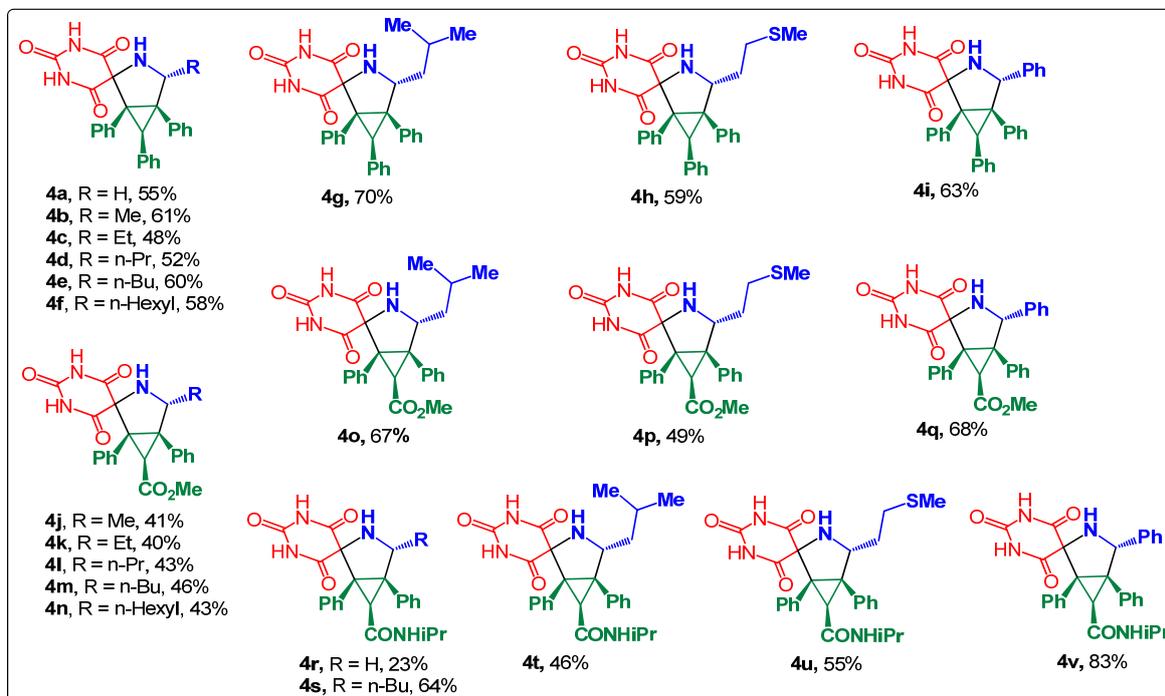
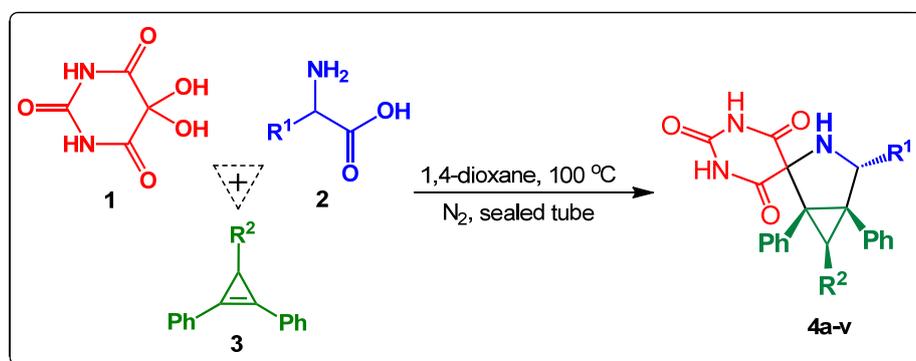
Биологическая оценка 3-азаспиро[бицикло[3.1.0]гексан-2,5'-пиримидинов] как потенциальных противоопухолевых агентов

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

В работе изучен ряд спироконденсированных гетероциклических соединений **4a-v**, содержащих фрагменты барбитуровой кислоты и 3-азабицикло[3.1.0]гексана, в качестве потенциальных противоопухолевых агентов. Антипролиферативную активность продуктов исследовали в отношении эритролейкоза человека (K562), Т-лимфоцитов (Jurkat) и карциномы шейки матки (HeLa), а также карциномы толстой кишки мыши (CT26) и клеточных линий эпителия почки африканской зеленой мартышки (Vero).

Наиболее эффективные среди исследованных соединений (**4d-i**) показали IC_{50} в диапазоне от 4.2 до 24.1 мкМ для всех протестированных клеточных линий. Замена фенильной группы циклопропанового фрагмента либо на алкоксикарбонильную, либо на изопропилкарбамоильную группу приводит к значительному снижению активности образующихся циклоаддуктов **4j-q** и **4r-v**. Заместитель в пирролидиновой части оказывает меньшее влияние на активность. Незамещенный аддукт **4a** менее активен по сравнению с другими фенилзамещенными по циклопропановому фрагменту аддуктами **4b-i**. В то же время достоверной разницы в жизнеспособности клеток при действии циклоаддуктов, содержащих алкильный, тиоалкильный или фенильный заместитель в пирролидиновом фрагменте (**4b-i**), не наблюдается. В соответствии с исследованиями цитометрии ДНК, соединения **4b-i** продемонстрировали значительный эффект распределения клеток HeLa и CT26 по стадиям клеточного цикла с накоплением клеток в фазе SubG1, а также клеток, вступающих в апоптоз. С помощью конфокальной микроскопии установлено, что актиновые филаменты исчезают, а зернистый актин диффузно распределяется в цитоплазме до 90% клеток HeLa и до 64% клеток CT26, после их обработки тестируемыми 3-азаспиро[бицикло-

[3.1.0]гексан-2,5'-пиримидинами] **4b-i**. Также было показано, что количество клеток HeLa с филоподиеподобными выпячиваниями мембран значительно снижалось (с 91% в контрольных клетках до 35%) после обработки наиболее активными соединениями **4b-i**. Кроме того, наблюдалось снижение подвижности клеток. Предварительные эксперименты *in vivo* по динамике роста опухоли СТ26 у мышей Balb/C не выявили статистически значимых различий между соответствующими контрольными и опытными группами животных после однократного внутрибрюшинного введения циклоаддуктов **4d-f,i**. В то же время низкая смертность и отсутствие признаков системной и местной токсичности, отмечаемых при парентеральном введении, позволяет сохранить противоопухолевое действие соединений.



Руководители работы – к.х.н. А.В. Степаков, к.х.н. В.М. Бойцов, д.б.н. С.Г. Журавский; **исполнители** – к.б.н. Н.А. Князев, С.В. Шмаков, Т. Шмакова, Д. Латыпова, А. Рубинштейн, М. Чукин.

Соисполнители:

1. Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
2. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет РАН
3. Институт экспериментальной медицины
4. Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)

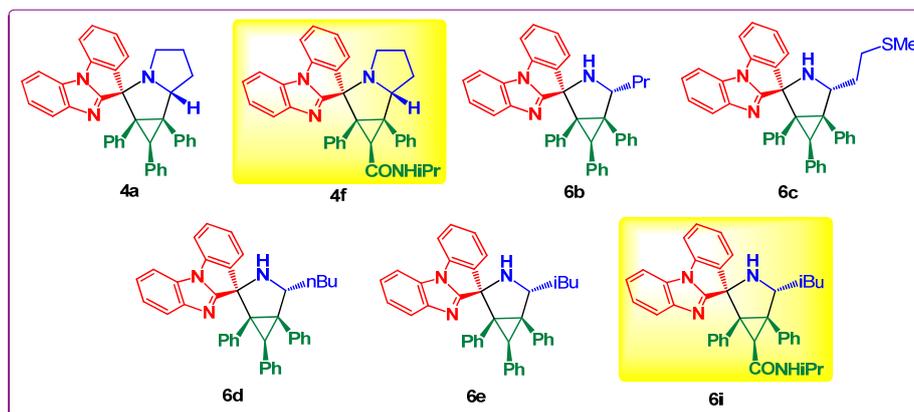
Публикации:

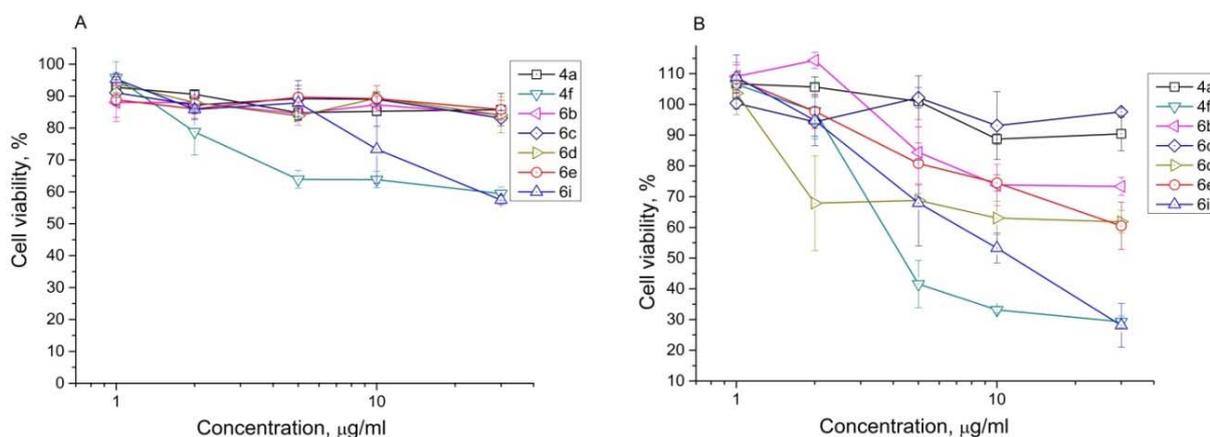
S. Shmakov, D. Latypova, T. Shmakova, A. Rubinshtein, M. Chukin, S. Zhuravskii, N. Knyazev, A. Stepanov, M. Galagudza, Vitali Boitsov. Biological evaluation of 3-azaspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,5'-pyrimidines] as potential antitumor agents. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 10759. <https://doi.org/10.3390/ijms231810759>

Оценка антипролиферативной активности некоторых спиро-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]индолов

Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет)

В работе с помощью стандартного MTS-анализа оценена *in vitro* антипролиферативная активность некоторых 11*H*-бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]индолов, спиросо-члененных с фрагментами циклопропа[*a*]пирролизина (**4**) и 3-азабицикло[3.1.0]гексана (**6**) в отношении клеточной линии эритролейкемии человека (K562), время анализа – 24 и 72 ч. Результаты исследований представлены на рисунке. Установлено, что наиболее активными являются спироаддукты **4f** и **6i** с *N*-изопропилкарбамоильной группой при циклопропановом кольце, замена этой группы на фенильную привела к значительному снижению активности субстратов. Среди протестированных соединений аддукты **4f** и **6i** демонстрируют значительную активность: IC₅₀ 5±1 и 12±2 мкг/мл соответственно.





Ответственные исполнители – к.х.н. А.В. Степаков, к.х.н. В.М. Бойцов, С.В. Шмаков.

Соисполнители:

1. Санкт-Петербургский государственный университет (СПбГУ)
2. Санкт-Петербургский национальный исследовательский академический университет РАН

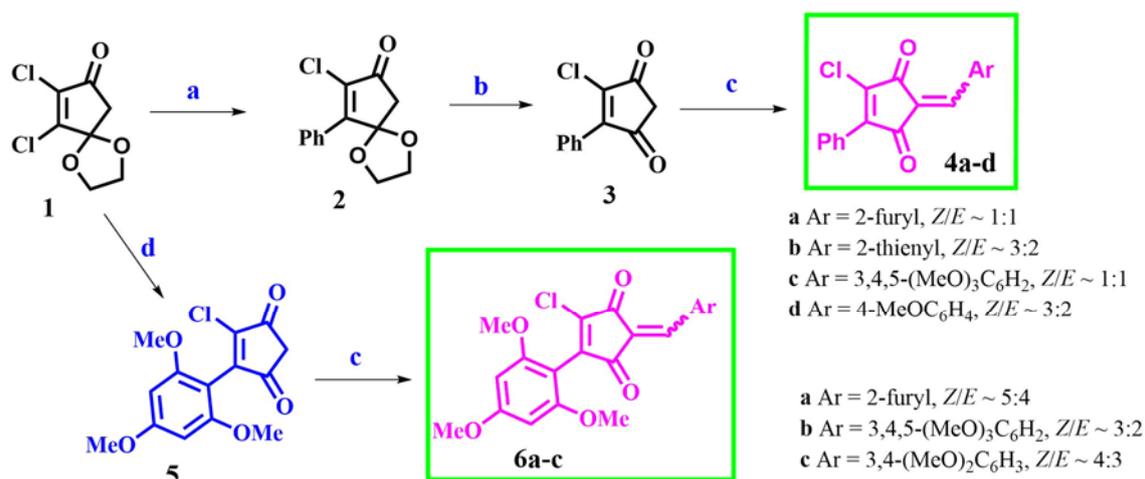
Публикации:

A.S. Filatov, Y.A. Pronina, S.I. Selivanov, S.V. Shmakov, A.A. Uspenski, V.M. Boitsov, A.V. Stepakov. 11*H*-Benzo[4,5]imidazo[1,2-*a*]indol-11-one as a New Precursor of Azomethine Ylides: 1,3-Dipolar Cycloaddition reactions with Cyclopropenes and Maleimides. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13202. <https://doi.org/10.3390/ijms232113202>

Новые кросс-сопряженные арилциклопентен-1,3-дионы с антираковой активностью

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Взаимодействием 4,4-этилендиокси-2,3-дихлорциклопент-2-ен-1-она **1** с фенилборной кислотой в условиях реакции Сузуки и с 1,3,5-триметоксибензолом по Фриделю–Крафтсу впервые получены соответствующие 5-фенил- и 5-(2,4,6-триметокси-фенил)производные **2** и **5** с выходами 70 и 75%. Альдольно-кратоновой конденсацией 5-арил-4-хлорциклопент-4-ен-1,3-дионов **3** и **5** с ароматическими и гетероароматическими альдегидами синтезированы новые арилен(гетарилиден)-производные хлорциклопентен-1,3-дионов **4a-d** и **6a-c** соответственно.



Reagents and conditions: a) PhB(OH)₂, Pd(PPh₃)₄ (cat.), K₂CO₃, H₂O, dioxane, reflux; b) H₂SO₄ (conc.), 0°C, 1 h; c), LDA, THF, -78 °C, then ArCHO; d) 1,3,5-trimethoxybenzene, SnCl₄, DCE.

Табл. 1. *In vitro* цитотоксичность соединений **4a-c** and **5,6a-c** в отношении клеток линий HEK293, SH-SY5Y, HepG2, Jurkat, MCF-7, A549

Соединение	IC ₅₀ , μM					
	HEK293	SH-SY5Y	HepG2	Jurkat	MCF-7	A549
4a	35.54 ± 2.86	9.57 ± 0.67 (p=0.000009)	14.68 ± 2.19 (p=0.000009)	6.48 ± 1.39 (p=0.000009)	14.07 ± 1.89 (p=0.000009)	13.72 ± 1.07 (p=0.000009)
4b	39.59 ± 3.54	10.27 ± 0.08 (p=0.000009)	24.09 ± 1.88 (p=0.000018)	9.84 ± 1.82 (p=0.000009)	19.41 ± 1.55 (p=0.000009)	57.45 ± 3.84 (p=0.000011)
4c	35.27 ± 0.18	47.58 ± 0.85 (p=0.000006)	23.40 ± 2.22 (p=0.000007)	57.66 ± 1.47 (p=0.00002)	32.40 ± 1.25	34.23 ± 0.52
5	11.75 ± 0.52	4.82 ± 0.06 (p=0.000011)	15.33 ± 0.80 (p=0.001)	5.03 ± 0.18 (p=0.000011)	8.61 ± 1.34 (p=0.003)	18.26 ± 1.31 (p=0.000012)
6a	10.42 ± 1.09	2.90 ± 0.05 (p=0.00001)	7.01 ± 1.98 (p=0.003)	4.95 ± 0.29 (p=0.00005)	8.17 ± 0.10 (p=0.04)	11.47 ± 0.72 (p=0.5)
6b	15.96 ± 0.41	27.04 ± 2.97 (p=0.00001)	22.52 ± 0.27 (p=0.0006)	7.49 ± 0.23 (p=0.00002)	10.75 ± 0.04 (p=0.003)	10.54 ± 0.58 (p=0.002)
6c	11.43 ± 0.24	19.00 ± 2.84 (p=0.004)	12.62 ± 0.11	22.56 ± 0.48 (p=0.00001)	34.15 ± 3.69 (p=0.000006)	16.29 ± 0.36
Фтор-урацил	7.43 ± 0.83	1.97 ± 0.4	1.83 ± 0.2	0.70 ± 0.10	1.20 ± 0.09	0.32 ± 0.02

Полученные соединения показали цитотоксичность в тестах с линией раковых клеток нейробластомы SH-SY5Y, Т-лимфобластной лейкемии Jurkat и гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2 (см. табл. 1). В отношении линии

клеток карциномы легкого A549 полученные соединения показали умеренную активность.

Руководитель работы – д.х.н., проф. Мифтахов М.С.

Исполнители – к.х.н. В.А. Егоров, д.х.н. Ф.А. Гималова, к.х.н. Л.С. Хасанова (УфИХ), м.н.с. Д.В. Ишметова (ИБГ УФИЦ РАН).

Публикация:

Egorov V.A., Khasanova L.S., Gimalova F.A., Lobov A.N., Ishmetova D.V., Vakhitov V.A., Miftakhov M.S. // Mendeleev Communications, 2022, V.32, No.2, p. 183-185 – doi: 10.1016/j.mencom.2022.03.010 (1.03.22)

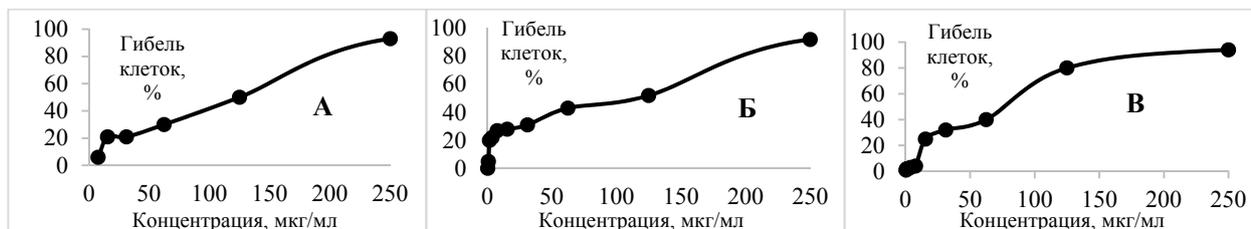
**Новый потенциальный противоопухолевый препарат аурумакрил –
отсутствие перекрестной резистентности с цисплатиной
и доксорубицином**

*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина МЗ РФ
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

Металлоцены, содержащие благородные металлы, весьма широко исследуются в последние годы в качестве веществ, проявляющих разностороннюю биологическую, в том числе противоопухолевую, активность. Особое место среди такого рода веществ занимает полиакрилат золота (аурумакрил), представляющий собой единственное из изученных препаратов соединение на полимерной основе, содержащее наноструктурированное золото [1, 2]. Аурумакрил проявляет значительную противоопухолевую и цитотоксическую активность в отношении солидных опухолей животных *in vivo* и ряда клеточных линий опухолей человека *in vitro* [3-5].

Принципиальные отличия в физико-химической структуре аурумакрила от других широко исследуемых металлокомплексов дают основания полагать, что мишени и механизмы реализации противоопухолевого эффекта аурумакрила, возможно, иные, чем у ряда известных лекарственных средств, таких, в частности, как цисплатина. Нами получены экспериментальные данные об отсутствии перекрестной резистентности между аурумакрилом и цисплатиной, а также между аурумакрилом и доксорубицином [6].

Проведенное изучение цитотоксической активности аурумакрила на чувствительном (MCF-7) и резистентных к цисплатине (MCF-7/CP) и доксорубину (MCF-7/ADR) вариантах культуры клеток рака молочной железы человека позволило установить, что резистентные к цисплатине и доксорубину клетки сохраняют в полной мере чувствительность к цитотоксическому действию аурумакрила.



Цитотоксический эффект аурумакрила в отношении чувствительных (А) и резистентных к цисплатине (Б) и к доксорубину (В) клеток опухоли человека MCF-7

Препарат вызывает гибель до 95% клеток как в чувствительных, так и в резистентных сублиниях культуры MCF-7, что находит свое отражение в практически одинаковых значениях показателя цитотоксичности аурумакрила IC_{50} (6–10 мкг/мл в пересчете на содержание золота) в отношении всех протестированных клеток (см. рисунок).

Полученные данные об отсутствии перекрестной резистентности у аурумакрила с цисплатиной и с доксорубином имеют несомненное значение для дальнейшего изучения аурумакрила в качестве потенциального лекарственного химиотерапевтического средства.

Руководители работы: гл. н. с., д.б.н. Л.А.Островская, д.м.н., профессор Д.Б.Корман.

Исполнители: Е.И. Некрасова, Ю.А. Хоченкова, Н.В.Блюхтерова, К.А. Абзаева

Публикации:

1. Д.Б. Корман, Л.А. Островская, Н.В. Блюхтерова и др., Биофизика **66** (6) 1229 (2021).
2. Л. А. Островская, Д. Б. Корман, и др., Хим. физика **38** (12), 64 (2019)
3. Л. А. Островская, Д. Б. Корман и др., Рос. Биотерапевт. Журнал **19** (4), 74 (2020).
4. Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Е.И. Некрасова и др., Биофизика **66**, (5), 978 (2021).
5. Л.А.Островская, Д.Б.Корман, Е.И. Некрасова и др., Биофизика **67** (1), 82 (2022).
6. Л.А. Островская, Д.Б. Корман, Е.И. Некрасова и др., Биофизика **67** (5), 947 (2022).

Конъюгаты опухоль-специфичных 2'-фтор РНК аптамеров с кластерами бора как потенциальные агенты для бор-нейтронозахватной терапии

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
(г. Новосибирск)*

Бор-нейтронозахватная терапия (БНЗТ) – уникальный инструмент для воздействия на опухоли, особенно на глиобластомы, наиболее часто встречающиеся и агрессивные злокачественные опухоли мозга, которые практически не поддаются стандартным видам терапии. Для успешного использования БНЗТ необходимы препараты, обеспечивающие селективное и эффективное накопление изотопа бора-10 в опухолевых клетках, которые затем будут разрушены в результате облучения эпитепловыми нейтронами. В нашей работе впервые предложен и реализован новый подход к созданию средств таргетной доставки бора-10 в опухолевые клетки на основе специфичных олигонуклеотидных аптамеров. Проведено исследование потенциала 2'-фтор-РНК-аптамера GL44, способного специфически проникать в клетки U-87 MG (глиобластома человека), в качестве терапевтического агента для БНЗТ. Нами были получены конъюгаты аптамеров, содержащие кластер бора (клозо-додекаборат) на 5'-конце и флуоресцентную метку на 3'-конце. Эти бифункциональные конъюгаты эффективно и специфично проникали в клетки U-87 MG с накоплением в ядре клетки, а также обладали низкой собственной токсичностью. После инкубации с нагруженными бором аптамерными конъюгатами клетки были облучены потоком эпитепловых нейтронов на источнике нейтронов Института ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН. В результате наблюдали специфическое снижение выживаемости клеток U-87 MG после модельной БНЗТ, сравнимое по уровню с действием классического агента для БНЗТ – ^{10}B -борфенилаланина.

Таким образом, продемонстрирована принципиальная возможность использования аптамеров для направленной доставки бора при БНЗТ. Учитывая специфичность, простоту синтеза и широкие химические возможности для загрузки аптамеров атомами бора, в частности с использованием кластеров бора, можно заключить, что аптамеры являются многообещающей базой для создания новых таргетных препаратов для БНЗТ.

Исследования выполнены в рамках гранта РФФ № 19-74-20127.

Руководители работы – к.х.н. М.А. Воробьева, к.б.н. В.А. Рихтер, д.ф.-м.н. С.Ю. Таскаев, исполнители – к.х.н. Д.С. Новопашина, к.х.н. М.А. Дымова, к.б.н. Е.В. Кулигина, Я.А. Колесников

Синтез бифункциональных конъюгатов аптамеров

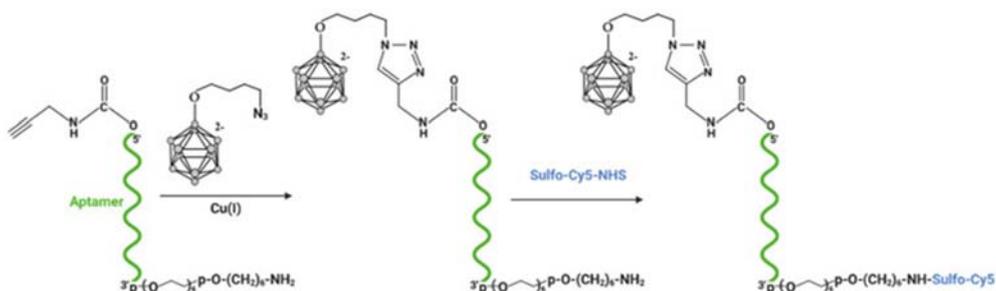
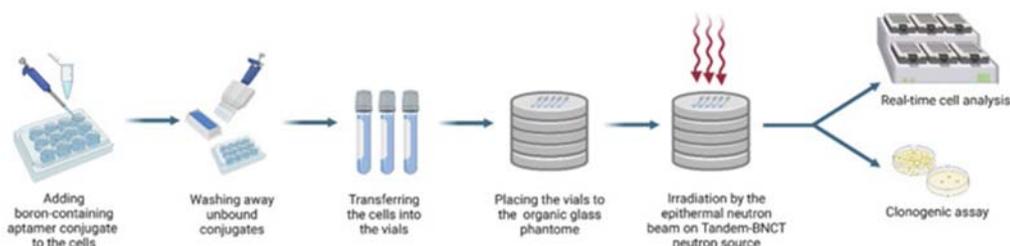


Схема эксперимента БНЗТ на клеточных линиях



Публикации:

Vorobyeva MA, Dymova MA, Novopashina DS, Kuligina EV, Timoshenko VV, Kolesnikov IA, Taskaev SY, Richter VA, Venyaminova AG. Tumor Cell-Specific 2'-Fluoro RNA Aptamer Conjugated with Closo-Dodecaborate as A Potential Agent for Boron Neutron Capture Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(14):7326.

<https://doi.org/10.3390/ijms22147326>

Novopashina DS, Vorobyeva MA, Lomzov AA, Silnikov VN, Venyaminova AG. Terminal Mono- and Bis-Conjugates of Oligonucleotides with Closo-Dodecaborate: Synthesis and Physico-Chemical Properties. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(1):182.

<https://doi.org/10.3390/ijms22010182>

Meschaninova MI, Novopashina DS, Semikolenova OA, Silnikov VN, Venyaminova AG. Novel Convenient Approach to the Solid-Phase Synthesis of Oligonucleotide Conjugates. *Molecules*. 2019; 24(23):4266. <https://doi.org/10.3390/molecules24234266>

Novopashina DS, Vorobyeva MA, Venyaminova A. Recent Advances in the Synthesis of High Boron-Loaded Nucleic Acids for BNCT. *Front Chem*. 2021; 9:619052. doi: 10.3389/fchem.2021.619052

Организация полного цикла производства противоопухолевого препарата ЛИЗОМУСТИН

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Противоопухолевый препарат Лизомустин, разработанный ИОС УрО РАН совместно с НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, разрешен для лечения рака

легкого и меланомы. В 2022 г. на основе лицензионного договора завершен трансфер технологии производства субстанции и организован **ПОЛНЫЙ ЦИКЛ ПРОИЗВОДСТВА** препарата Лизомустин на производственных мощностях ООО «Компания «ДЕКО» (Москва).



*Рисунок 1. Противоопухолевый препарат Лизомустин
Лицензионный договор № РД0384053 от 27.12.2021.*

Руководитель: г.н.с., заведующий лабораторией асимметрического синтеза, д.х.н., проф. Краснов В.П.

Ответственные исполнители: в.н.с., д.х.н. Левит Г.Л., н.с. Матвеева Т.В.

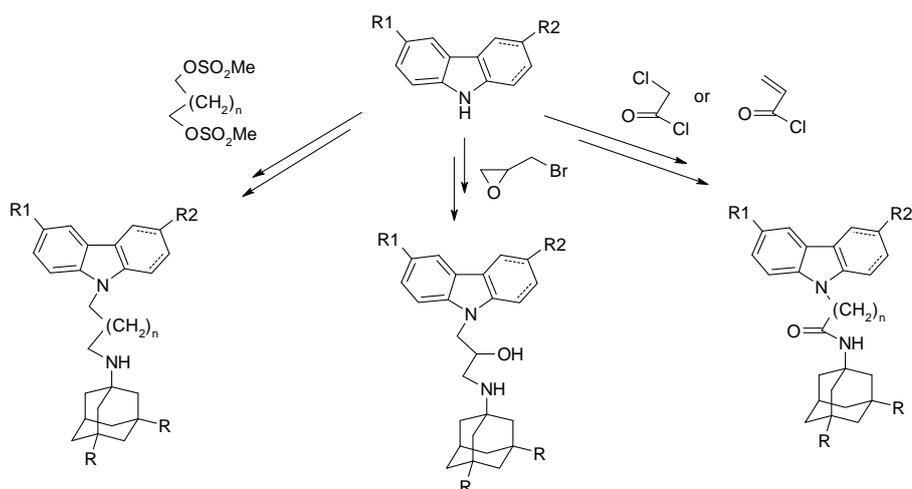
Исполнители: н.с., к.х.н. Чулаков Е.Н., с.н.с., к.х.н. Тумашов А.А.

Работы проводились в соответствии с Программой фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 годы) (номер направления 1.4.5. «Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний»; ожидаемый результат – повышение эффективности лечения онкологических заболеваний, импортозамещение.

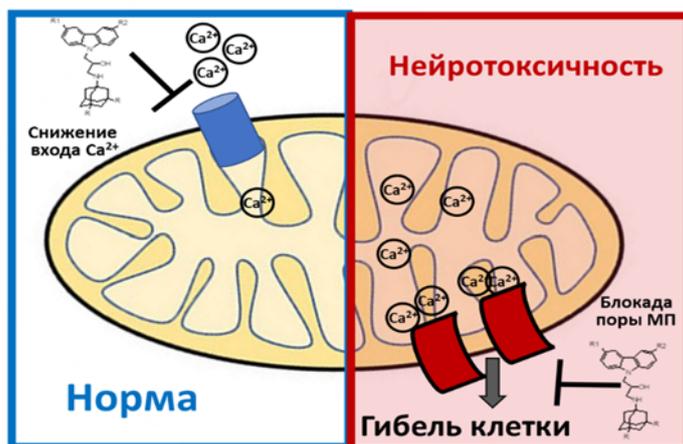
1.3. Средства терапии патологий нервной системы

Новые митопротекторы, проявляющие когнитивно-стимулирующие и нейропротекторные свойства

*Институт физиологически активных веществ
ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФХВ РАН),
г. Черноголовка*



Подробно исследован уникальный митохондриальный механизм нейропротекции оригинальных адамантансодержащих производных карбазола, заключающийся в «бинарном» типе влияния на кальций-зависимые функции митохондрий. Соединения-лидеры снижают митохондриальный захват ионов кальция при физиологическом уровне внеклеточного глутамата, что стимулирует процесс формирования памяти, а в условиях развития нейродегенеративного процесса увеличивают кальциевую емкость митохондрий и их устойчивость к открытию пор митохондриальной проницаемости (МП), что обеспечивает нейропротекторный эффект.



Нейропротекторный и когнитивно-стимулирующий эффект подтвержден на *in vivo* моделях нейродегенеративных заболеваний: моделях старческой и нейротоксин-вызванной амнезии, а также трансгенной модели болезни Альцгеймера (церебральной амилоидоза на мышцах линии 5xFAD) [1]. Доклинические испытания соединений-лидеров этого класса показали отсутствие у этих препаратов хронической и специфических видов токсичности. Совместно с ЦСП ФГБУ «ЦСП» ФМБА РФ планируется дальнейшая передача наиболее перспективных веществ этого класса на клинические испытания.

Руководитель работы: академик Бачурин С.О.

Ответственный исполнитель: д.х.н. Шевцова Е.Ф.

Публикации:

Shevtsova EF, et al., *Sci Rep.* 2022; 12(1):12766. DOI: 10.1038/s41598-022-16817-9.

Длинная некодирующая РНК NEAT1_1 как потенциальная мишень действия нейроактивных соединений

*Институт физиологически активных веществ
ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФХВ РАН),
г. Черноголовка*

Исследовано влияние повышенного уровня длинной некодирующей РНК NEAT1_1 на выживаемость нервных клеток при стрессе и на моделях нейродегенеративных заболеваний и психических расстройств. Показано, что при нарушении белкового гомеостаза (стресс эндоплазматического ретикулума), а также в условиях температурного шока наблюдалось увеличение числа апоптотических клеток в культурах, экспрессирующих NEAT1_1, тогда как при репликативном стрессе количество гибнущих клеток было значимо ниже в NEAT1_1 культурах по сравнению с контрольными. Таким образом, повышение уровня NEAT1_1 в клетках по-разному влияет на их выживаемость при стрессе и в зависимости от типа стрессового воздействия может играть как негативную, так и протекторную роль. Направленное изменение количества данной РНК в клетке может рассматриваться как способ повышения выживаемости нервных клеток при развитии патологических изменений, приводящих к клеточному стрессу и апоптотической гибели. Регуляторный характер влияния некодирующих РНК

делает их удобной мишенью, воздействие на которые, в отличие от белок-кодирующих генов, не приводит к изменению базовых клеточных процессов и будет иметь меньшее количество возможных побочных эффектов.

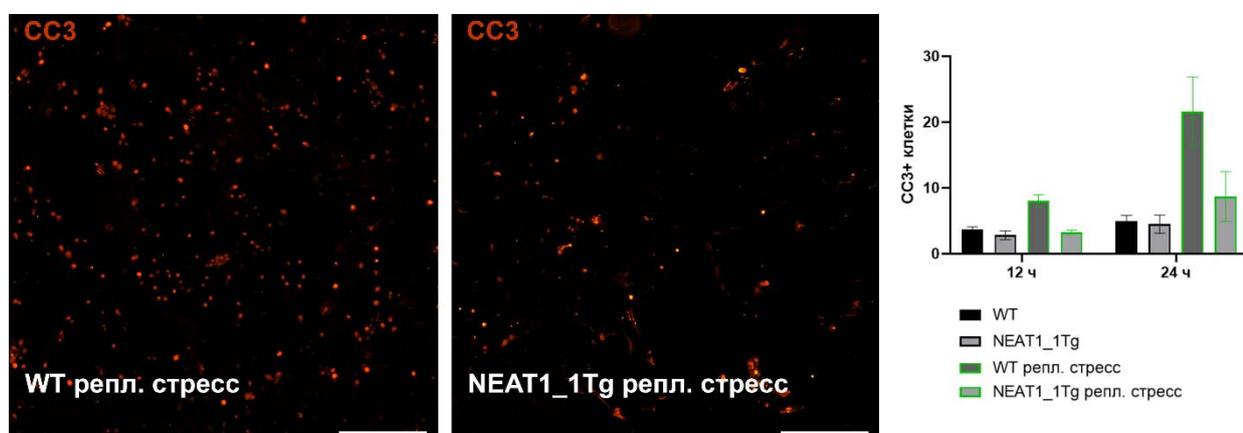


Рисунок 1. Апоптотическая гибель клеток в первичных гиппокампальных культурах, полученных из мышей экспрессирующих NEAT1_1 и контрольных животных (WT) после обработки камптотецином, вызывающим репликативный стресс.

Руководитель работы – д.б.н. М.С. Кухарский.

Ответственные исполнители – Н.Е. Пукаева, О.А. Лыткина, Р.О. Овчинников.

Публикации:

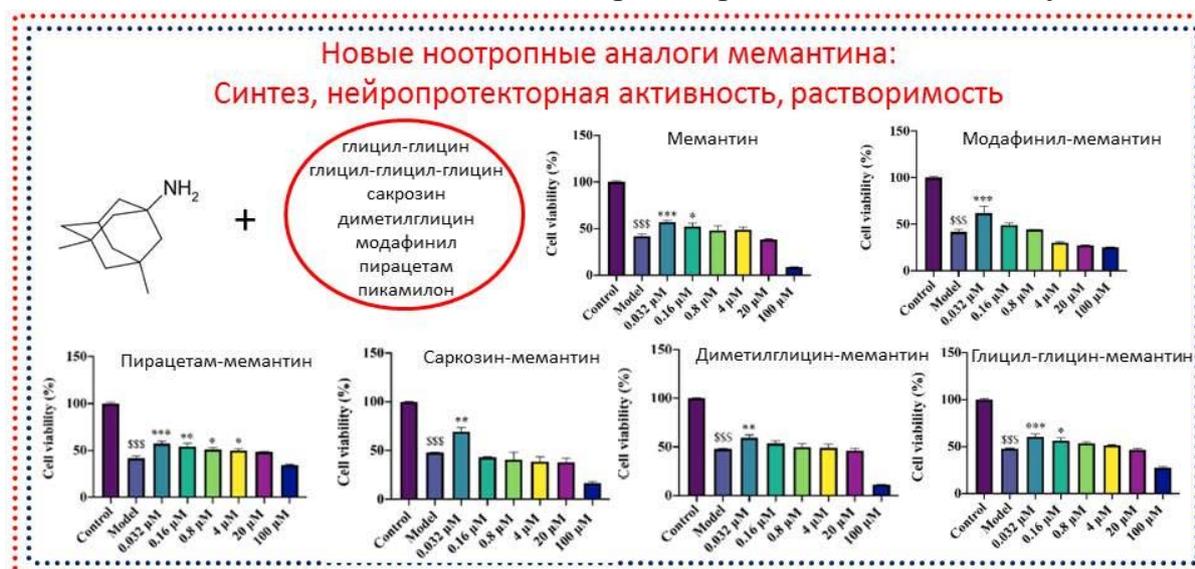
Кухарский М.С. и др. Нарушение белкового гомеостаза в клетке как основа патогенеза нейродегенеративных заболеваний // Молекулярная биология. – 2022. – Т. 56. – №. 6. – С. 1044-1056. DOI: 10.31857/S0026898422060143

Синтез, нейропротекторная активность и физико-химические свойства новых ноотропных аналогов мемантина – лекарственного препарата против болезни Альцгеймера

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
(г. Иваново)*

С целью разработки новых направлений создания эффективных ноотропных лекарственных препаратов впервые были синтезированы аналоги мемантина – производные глицина, в том числе глицил-глицин-мемантин, глицил-глицил-глицин-мемантин, саркозин-мемантин, диметилглицин-мемантин, а также три конъюгата – модафинил-мемантин, пирацетам-мемантин и пикамилон-меман-

тин. Осуществлено исследование их нейропротекторного действия и физико-химических свойств. Показано, что модафинил-мемантин, пирацетам-мемантин, саркозин-мемантин, диметилглицин-мемантин и глицил-глицин-мемантин продемонстрировали хорошее защитное действие, сопровождаемое умеренным снижением нейротоксичности, вызванной глутаматом. Определена растворимость синтезированных производных в буферных растворах. Показано, что введение гидрофильных фрагментов в соединениях глицил-глицин-мемантин и глицил-глицил-глицин-мемантин увеличивает растворимость, тогда как наличие объемных ароматических колец в пирацетам-мемантине и пикамилон-мемантине способствует снижению растворимости во всем спектре pH. Осуществлен поиск корреляционных зависимостей между биологическими, физико-химическими свойствами и структурой веществ. Полученные уравнения значительно упрощают задачу направленного синтеза структурных аналогов мемантина с улучшенными биологическими свойствами, растворимостью и биодоступностью.



pharmaceuticals



Результаты работы опубликованы в Международном журнале «Фармацевтика».

R. Chayrov, T. Volkova, G. Perlovich, L. Zeng, Z. Li, M. Štícha, R. Liu, I. Stankova. Synthesis, neuroprotective effect and physicochemical studies of novel peptide and nootropic analogues of Alzheimer disease drug. *Pharmaceuticals*, 2022, 15, 1108. doi: 10.3390/ph15091108

Руководитель работы – д.х.н., проф. зав. лаб. Перлович Г.Л.; **исполнитель** – к.х.н., с.н.с. Волкова Т.В.

Новые мультитаргетные агенты для лечения болезни Альцгеймера

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

На основе антихолинэстеразного препарата такрина и 2-толилгидразинилиден-1,3-дикетонов, связанных через аминоклиеновый линкер, разработаны гибридные соединения в качестве новых мультитаргетных агентов для лечения болезни Альцгеймера (БА). Эти соединения эффективно ингибируют ацетил- и бутирилхолинэстеразы (АХЭ и БХЭ). Активность против АХЭ увеличивалась с удлинением алкиленового спейсера, что согласуется с результатами молекулярного докинга. Эффективное вытеснение пропидия из периферического анионного сайта АХЭ (*Ee*АХЭ PAS) указывает на способность уменьшать проагрегационную активность АХЭ. Все конъюгаты проявили высокое радикал-связывающее действие в тесте АВТС и железоснижающую активность в тесте FRAP. Кроме того, у них обнаружены хелатирующие свойства по отношению к ионам биогенных металлов, накопление которых в мозге человека способствует развитию БА. Согласно выполненным квантово-химическим расчетам, полученные конъюгаты имеют хорошую прогнозируемую биодоступность и безопасность.

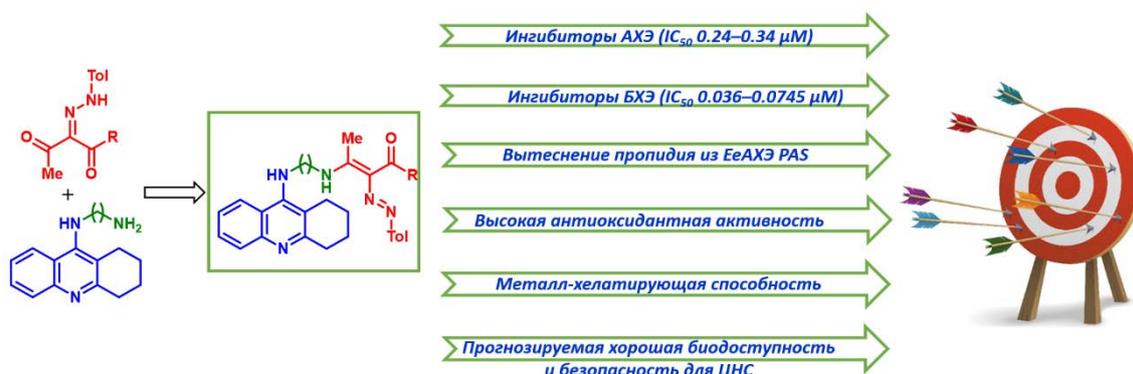


Рисунок 1. Новые мощные многофункциональные агенты для лечения болезни Альцгеймера на основе конъюгатов такрина с 2-арилгидразинилиден-1,3-дикетонами

Руководители: заведующий лабораторией фторорганических соединений, д.х.н., чл.-корр., проф.: Салутин В.И.

Отв. исп.: в.н.с. лаборатории фторорганических соединений, д.х.н. Бургарт Я.В.

Исполнители: м.н.с. Елькина Н.А., м.н.с, асп. Грищенко М.В., к.х.н., с.н.с. Щегольков Е.В., ст. лаб. Перминова А.Н., лаб. Лапшин Л.С, к.х.н., н.с. Жилина Е.Ф.

Проект государственного задания: Создание и исследование новых биоактивных агентов на основе карбо-, гетероциклических и элементоорганических соединений (гос. рег. АААА-А19-119012490007-8).

Работа выполнена совместно с ИФАВ РАН (г. Черноголовка).

Публикации:

Elkina N.A., Grishchenko M.V., Shchegolkov E.V., Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Astakhova T.Y., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Zhilina E.F., Perminova A.N., Lapshin L.S., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Richardson R.J. New Multifunctional Agents for Potential Alzheimer's Disease Treatment Based on Tacrine Conjugates with 2-Arylhidrazinylidene-1,3-Diketones // *Biomolecules*. 2022. V. 12. 1551. doi:10.3390/biom12111551 (Q1, IF 6.514)

Пирроло[1,2-а]пиразинсодержащие лиганды TSPO – потенциальные безопасные быстрые анксиолитики

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Современная стратегия фармакологической регуляции транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) рассматривается как научная основа для создания анксиолитиков, обладающих существенным превосходством над бензодиазепинами, действие которых сопровождается седативным влиянием, миорелаксацией и побочными эффектами в виде атаксии, нарушений памяти, синдрома отмены и зависимости. Лиганды TSPO активируют транспорт холестерина в митохондрии этим переносчиком, что является лимитирующей стадией биосинтеза нейростероидов. Нейростероиды являются мощными положительными аллостерическими модуляторами ГАМК-рецепторов, которые играют важную роль в патофизиологии нейропсихотропных расстройств.

В ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» осуществляется поиск новых лигандов TSPO с целью создания быстрого анксиолитического средства без побочных эффектов. С использованием метода молекулярного докинга и ADMET-оптимизации нами были созданы новые оригинальные лиганды TSPO ряда 1-арилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамидов. Синтез веществ осуществлялся с использованием 1-фенилпирроло[1,2-а]-пиразин-3-карбоновой кислоты и различных аминов. В тестах «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» у новых соединений была выявлена анксиолитическая активность в дозах 0,1–5,0 мг/кг при внутрибрюшинном введении у мышей. Выявлены закономерности по взаимосвязи биологической активности *in vivo* с рядом расчетных

показателей. Более активными соединениями были те, которые обладали большими значениями «Docking score», LogP и LogBB, что хорошо согласуется с базовыми принципами медицинской химии в отношении нейропсихотропных средств. Наиболее активным оказалось соединение ГМЛ-102 (*N*-бензгидрил-1-фенилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамид), показавшее анксиолитический эффект в дозах от 0,1 до 5,0 мг/кг (в/б) в обоих тестах.

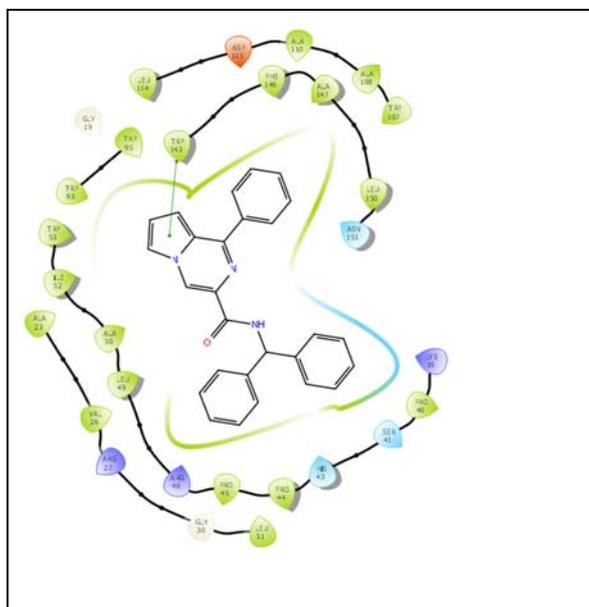


Рисунок 1. Соединение ГМЛ-102 в сайте связывания TSPO (PDB ID: 2MGY) в 2D-проекции

Руководители работы: академик РАН С.Б. Середенин, член-корр. РАН Т.А. Гудашева.

Исполнители: в.н.с., к.х.н. Г.В. Мокров, проф., д.б.н. М.А. Яркова.

Публикации:

Mokrov GV, Pantileev AS, Yarkova MA, Gudasheva TA, Seredenin SB. Design, synthesis and pharmacological activity of new pyrrolo[1,2-a]pyrazine translocator protein (TSPO) ligands. *Med. Chem.* 2022. 18(4):497-508. DOI:10.2174/1573406417666210806095051.

Изучение связи структура–анксиолитическая активность в ряду аналогов дипептидных лигандов транслокаторного протеина TSPO

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

18 kDa транслокаторный белок (TSPO) участвует в транспорте холестерина от внешней к внутренней митохондриальной мембране, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [Rupprecht R., *Nat. Rev. Drug Discov.*

2010] и рассматривается в качестве мишени для разработки быстродействующих анксиолитических препаратов.

Ранее в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова с помощью оригинальной стратегии создания фармакологически активных дипептидов [Гудашева Т.А., ИАН, 2015] на основе структуры алпидема (пиразолопиримидиновый лиганд TSPO) был сконструирован амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [РСТ/RU 2019/000903, дата приоритета 06.12.2018], для которого была показана анксиолитическая активность в батарее валидированных фармакологических тестах на грызунах.

С целью изучения связи структура–анксиолитическая активность был синтезирован ряд замещенных по C- и N-концам аналогов ГД-102, два его диастереомера и проведен «глициновый скан» по двум аминокислотам и ряд аналогов с обратной последовательностью аминокислотных остатков. Проведено исследование связи структура–анксиолитическая активность в тесте «Открытое поле со световой вспышкой» на мышах BALB/c при однократном внутривентральном (в.б.) введении полученной группы соединений (см. табл. 1).

*Таблица 1. Анксиолитическая активность дипептидов в тесте Открытого поля у мышей BALB/c при пероральном введении. * $p < 0,05$ статистически значимые различия по сравнению с группой «Контроль» согласно критерию Краскелла-Уоллеса.*

Структура	Шифр	Доза, мг/кг в.б., мышы BALB/c	Анксиолитическая активность, тест Открытое Поле
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-NH}_2$	ГД-102	0.01-1.0	+++*
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-D-Leu-NH}_2$	ГД-123	0.1-1.0	-
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-D-Trp-L-Leu-NH}_2$	ГД-128	0.1, 0.5, 1.0	0, +*, 0
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-OCH}_3$	ГД-116	0.1, 0.5, 1.0	+*, +*, +*
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-OH}$	ГД-118	0.1, 0.5, 1.0	+*, 0, +++*
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-NHCH}_3$	ГД-119	0.1, 0.5, 1.0	+*, +++*, +++*
$\text{PhCH}_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-NH}_2$	ГД-107	0.1-1.0	+*
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-L-Leu-NH}_2$	ГД-108	0.1, 0.5, 1.0	0, +*, +*
$\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{O})\text{-L-Trp-Gly-NH}_2$	ГД-125	0.1	0

		0,5-1,0	+*
Ph(CH ₂) ₂ C(O)-Gly-L-Leu-NH ₂	ГД-129	0.1-1.0	0
Ph(CH ₂) ₂ C(O)-L-Leu-L-Trp-NH ₂	ГД-136	0.1 -5.0	0
Ph(CH ₂) ₂ C(O)-L-Leu-L-Trp-NHCH ₃	ГД-140	0.1 0.5-5.0	-* 0
Ph(CH ₂) ₂ C(O)-L-Leu-L-Trp-OH	ГД-139	0.1, 0.5, 1.0, 5.0	0, +*, 0, +*
Ph(CH ₂) ₂ C(O)-L-Leu-L-Trp-OMe	ГД-138	0.1 -1.0 5.0	+* 0
PhCH ₂ C(O)-L-Leu-L-Trp-NH ₂	ГД-141	0.1 -0.5 1.0-5.0	0 +*

Изучение связи структуры и активности в ряду аналогов дипептидных лигандов TSPO позволило определить фармакофорные элементы, необходимые для проявления анксиолитического эффекта – показана важность природной L-конфигурации аминокислотных остатков в структуре дипептида, наличия незамещенной амидной группы при С-конце и фенилалканоильного остатка при аминогруппе триптофана. Установлено, что необходимой последовательностью аминокислотных остатков является фрагмент Trp-Leu. Полученные данные позволяют предположить, что эндогенный лиганд TSPO является природным пептидом, в структуру которого входит фрагмент -Phe-Trp-Leu-NH₂. Анализ базы данных пептидов EROP-Moscow [А.А. Zamyatnin et al. *Nucleic acids research*, 2006] показал, что из 19327 пептидов только два содержат последовательность Phe-Trp-Leu: Gastrin/ cholecystokinin like peptide D1 (SEGGQDFWL) и Natalisin 2 (TLVMGSDGAFWLTRz). Эти пептиды могут быть предшественниками активного трипептида Phe-Trp-Leu.

Таким образом, фармакологически активные дипептидные лиганды TSPO можно рекомендовать как основу для создания новой группы быстродействующих анксиолитиков с нейростероидным механизмом действия.

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

Первый дипептидный миметик нейротрофина-3

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Нейротрофин-3 (NT-3) наряду с фактором роста нервов (NGF) и мозговым нейротрофическим фактором (BDNF) играет важную роль в регуляции пролиферации, дифференцировки, миелинизации, поддержании жизнеспособности и фенотипической стабильности нейронов. Целью данной работы было создание фармакологически активного дипептидного миметика NT-3.

Ранее в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова была предложена стратегия создания фармакологически пригодных димерных дипептидных миметиков нейротрофинов [Gudasheva TA et al. *Curr Pharm Des.* 2018, Gudasheva TA et al. *Med Res Rev.* 2021]. Для дизайна миметика NT-3 мы использовали информацию о пространственной структуре последнего (pdb ID: 1NT3) (рис. 1). NT-3 представляет собой симметричный гомодимер, мономерные единицы которого содержат 7 бета-тяжей, образующих три антипараллельных β-листа. β-Тяжи связаны четырьмя экспонированными наружу нерегулярными участками, называемыми петлями. Для конструирования миметика нами был выбран фрагмент 4-й петли -Glu⁹²-Asn⁹³-Asn⁹⁴- как наиболее экспонированный и поэтому предположительно занимающий геометрически наиболее выгодное для взаимодействия с рецептором положение. При конструировании мы сохраняли дипептидный фрагмент -Asn⁹³-Asn⁹⁴- как центральный фрагмент бета-поворот-подобного участка, а предшествующий а.к.о. Glu⁹² заменяли на его биоизомер – остаток янтарной кислоты. Димерную структуру нейротрофина воспроизводили с помощью гексаметилендиаминового спейсера. Таким образом, на основе структуры 4-й петли был сконструирован димерный дипептидный миметик NT-3, гексаметилендиамид *бис*-(*N*-моносукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301) (см. рис. 1). ГТС-301 и его стереоизомеры синтезировали методами классического пептидного синтеза в растворе. Их структура была подтверждена ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией. Диастереомерная чистота соединений по данным ПМР – не менее 98%.

На модели окислительного стресса ГТС-301 статистически значимо увеличивал жизнеспособность нейрональных клеток NT22 в интервале концентраций 10⁻⁵–10⁻¹² М, при моделировании глутаматной токсичности – в диапазоне концентраций 10⁻⁵–10⁻⁸ М.

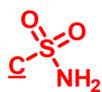
I.4. Лекарственные средства в других терапевтических областях

Новые сульфамиды для поиска ингибиторов карбоангидразы с использованием фрагментного подхода

Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета

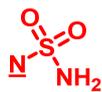
Фрагментный подход к заданию стартовых точек в разработке лекарственных препаратов, оформленный концептуально в 1996 году, на сегодняшний день доказал свою эффективность и продуктивность в форме четырех одобренных к медицинскому применению препаратов, в основе которых лежали фрагменты. Коллекция фрагментных соединений ($MW < 300$, $cLogP < 300$) высокой степени чистоты и химического разнообразия – основа успешных кампаний по поиску новых биоактивных веществ с помощью этого подхода. Поскольку фрагменты – чаще всего слабо аффинные соединения, скрининг фрагментов ведут при высоких концентрациях, что накладывает определенные ограничения на подходящие в качестве такого рода молекулярных инструментов соединения. В области поиска ингибиторов карбоангидразы распространены фрагменты, содержащие первичную сульфонамидную группу в качестве цинксвязывающей – для обеспечения избирательного сродства к каталитическому центру этого металлофермента. Однако первичные сульфонамиды, особенно ароматические, обладают невысокой растворимостью, что ограничивает их использование в фрагментном скрининге. В 2022 году в СПбГУ предложен новый тип фрагментов на основе сульфамидов, содержащих в своей структуре сульфон, связанный с двумя атомами азота. Такие сульфамидные фрагменты существенно более растворимы, чем сульфонамидные.

Mostly employed earlier in the designs of carbonic anhydrase inhibitors

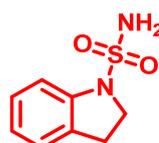


Sulfonamide zinc-binding group

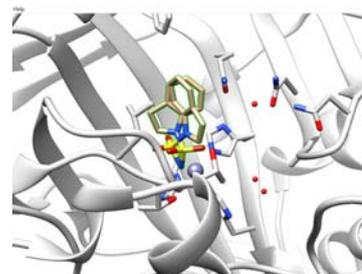
Investigated in this work as a set of 23 fragments ($Mw = 165.2 \dots 257.4$, $cLogP = -1.87 \dots 1.71$)



Sulfamide zinc-binding group



Lead fragment for cooperative fragment screening



Тестирование самих фрагментов на ингибирование различных изоформ карбоангидразы уже показало их высокую эффективность. Также была получена кристаллическая структура карбоангидразы с одним из фрагментных лигандов.

Руководитель – Проф. РАН, д.х.н. М.Ю. Красавин, исполнители – к.х.н. П. Жмуров, к.х.н. С.А. Калинин. Работа выполнялась совместно с университетом Флоренции.

Публикация:

Sharonova, T.; Zhmurov, P.; Kalinin, S.; Nocentini, A.; Angeli, A.; Ferraroni, M.; Korsakov, M.; Supuran, C.; Krasavin, M. Diversely Substituted Sulfamides for Fragment-Based Drug Discovery of Carbonic Anhydrase Inhibitors: Synthesis and Inhibitory Profile. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2022**, *37*, 857–865

Установлен механизм действия Неопетрозида А – активного компонента для создания антиинфарктного лекарства нового типа

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Москва

В ходе химических и биохимических исследований *in vitro* и *in vivo*, а также компьютерного моделирования, установлен механизм действия Неопетрозида А. Микроколичества данного соединения были впервые охарактеризованы авторами среди экстрактивов из морской губки *Neopetrosia*, а благодаря направленному синтезу сначала была установлена точная структура, а теперь установлены и многообещающие фармакологические характеристики, открывающие возможность использования в качестве активного компонента при создании кардиопротектора нового типа.

При исследовании биологической активности данного соединения найдено, что:

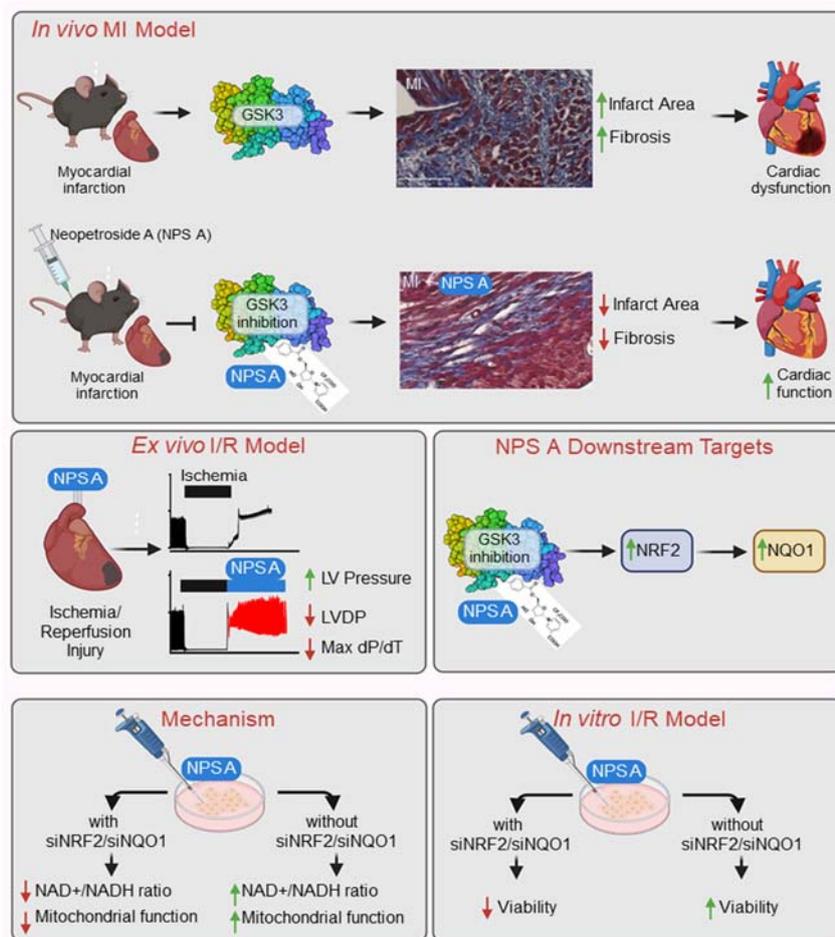
✓ Неопетрозид А (NPS А) стабилизировал сердечную гемодинамику и дыхательную способность митохондрий *ex vivo* после ишемического/реперфузионного повреждения сердца крыс.

✓ NPS А значительно предотвращал развитие кардиофиброза *in vivo* у мышей с синдромом ишемии/реперфузии миокарда.

✓ При действии NPS А *in vivo* и *ex vivo* сохраняются функции митохондрий.

✓ Киназный скрининг *in vitro*, *in silico* моделирование, включая докинг, а также анализ с помощью SPR показали, что NPS А напрямую взаимодействует с киназой GSK-3 β .

✓ Ингибирование GSK-3 β регулирует соотношение НАД/НАДФ путем независимой от фосфорилирования активации оси NRF2/NQO1.



Неопетрозид А (NPS A)

JACC Basic Trans. Sci. 7 (2022) 1102-1116

Патенты:

RU 2629772;

KP 10-1788589;

US 10,927101B2

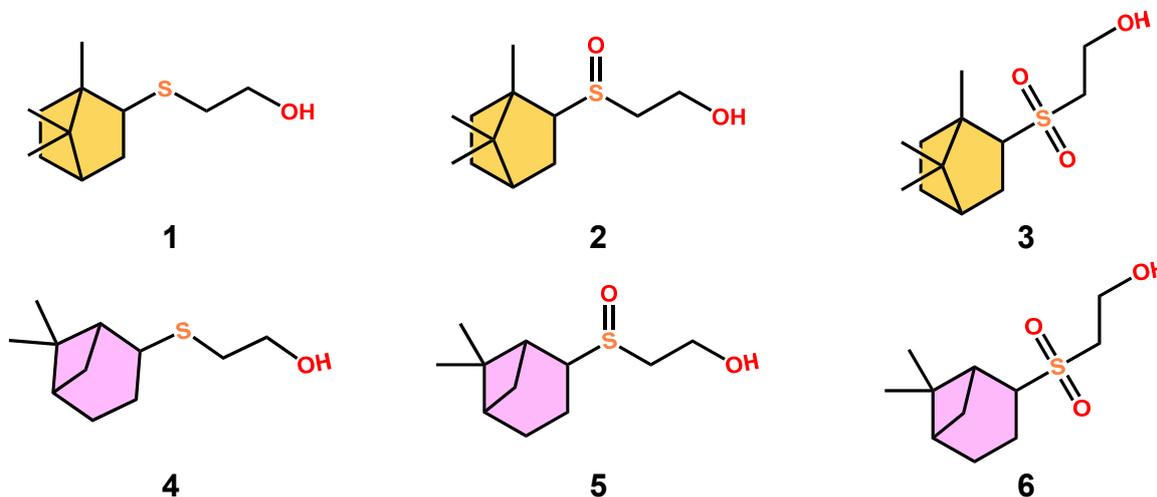
Полученные результаты опубликованы в новом специализированном журнале *JACC: Basic to Translational Science*, издающимся известнейшей издательской группой в области кардиологии – *Journal of the American College of Cardiology*. Учитывая значимость проведенного исследования, ему посвящен подробный комментарий редакции (Editorial comment) «Sponging Away Cardiac Injury. A Natural Compound Shows Cardioprotective Promise» (Смягчение сердечно-сосудистых заболеваний. Природное соединение демонстрирует кардиозащитные свойства).

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-73- 30017 для лабораторий мирового уровня. Руководитель проекта: член-корр. РАН Николай Эдуардович Нифантьев (заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН). Исследование проведено в сотрудничестве с лабораториями академика РАН В.А. Стоника (ТИБОХ ДВО РАН, Владивосток) и Prof. Jin Han (Inje University, Busan, South Korea).

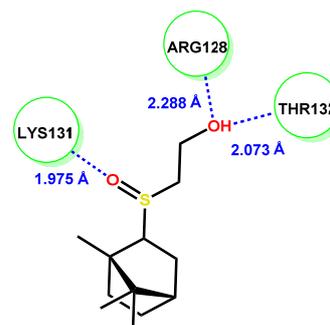
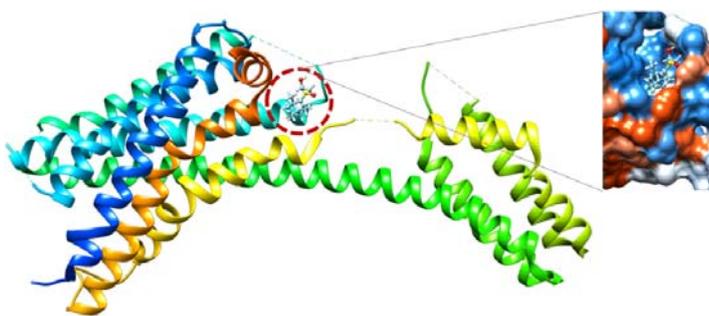
Тиотерпеноиды как потенциальные антитромботические препараты: молекулярный докинг, антиагрегационная, антикоагуляционная и антиоксидантная активность

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук
(г. Иваново)*

Природные монотерпены и их производные представляют интерес в качестве эффективных компонентов при разработке и производстве новых биологически активных соединений с высокими антиоксидантными, антимикробными и антипротозойными свойствами. Всестороннее экспериментальное и теоретическое исследование антиагрегационной, антикоагуляционной и антиоксидантной активности тиотерпеноидов проведено на примере соединений **1-6** с различной структурой бициклического монотерпенового скелета.



Проведенные биохимические исследования показали, что среди рассмотренных тиотерпеноидов, соединения **1** и **4** проявляют высокую антиоксидантную активность, обусловленную ингибированием процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в неклеточном субстрате, содержащем липиды животного происхождения. Кроме того, соединения **1** и **4** способны вызывать ингибирование окислительного гемолиза эритроцитов, снижать накопление в клетках вторичных продуктов ПОЛ и предотвращать окисление нативного окси-гемоглобина. Проведенный молекулярный докинг взаимодействия соединений **1-6** с рецептором тромбоцитов P2Y₁₂ показал, что тиотерпеноиды способны выступать в качестве потенциальных ингибиторов агрегации тромбоцитов. Результаты молекулярного докинга согласуются с результатами проведенного эксперимента, демонстрируя значительные анти-агрегационное и антикоагуляционное действие соединений **1** и **4**.



Результаты работы опубликованы в Международных журналах «Биомолекулы» и «Биоинженерия».

Публикации:

1. Ksenofontov, A.A.; Bocharov, P.S.; Antina, E.V.; Shevchenko, O.G.; Samorodov, A.V.; Gilfanov, I.R.; Pavelyev, R.S.; Ostolopovskaya, O.V.; Startseva, V.A.; Fedyunina, I.V.; Azizova, Z.R.; Gaysin, S.I.; Pestova, S.V.; Izmet'sev, E.S.; Rubtsova, S.A.; Khelkhal, M.A.; Nikitina, L.E. Thioterpenoids as Potential Antithrombotic Drugs: Molecular Docking, Anti-aggregant, Anticoagulant and Antioxidant Activities. *Biomolecules* 2022, 12, 1599. doi: 10.3390/biom12111599.

2. Nikitina, L.E.; Pavelyev, R.S.; Gilfanov, I.R.; Kiselev, S.V.; Azizova, Z.R.; Ksenofontov, A.A.; Bocharov, P.S.; Antina, E.V.; Klochkov, V.V.; Timerova, A.F.; Rakhmatullin, I.Z.; Ostolopovskaya, O.V.; Khelkhal, M.A.; Boichuk, S.V.; Galembikova, A.R.; Andriutsa, N.S.; Frolova, L.L.; Kutchin, A.V.; Kayumov, A.R. Unraveling the Mechanism of Platelet Aggregation Suppression by Monoterpenoids. *Bioengineering* 2022, 9, 24. doi: 10.3390/bioengineering9010024.

Руководитель работы – д.х.н., проф. Антина Е.В.; исполнители – к.х.н., с.н.с. Ксенофонтов А.А., аспирант Бочаров П.С.

Организации-соисполнители: Казанский федеральный университет, (Казань), Казанский государственный медицинский университет (Казань), Казанский национальный исследовательский технологический университет (Казань), Институт биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Сыктывкар), Институт химии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (Сыктывкар), Башкирский государственный медицинский университет (Уфа).

Ключевые авторы: Никитина Л.Е. (КФУ, КГМУ, руководитель работ), Самородов А.В. (БГМУ, исполнитель).

Новые аналоги эдаравона как перспективные антиоксидантные агенты

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

Синтезирован ряд новых аналогов эдаравона – гидрохлоридов 4-аминопиразол-5-олов, включая полифторалкильные производные, путем восстановления 4-гидроксиимино-пиразол-5-онов. В тестах ABTS, FRAP и ORAC 4-амино-3-пиразол-5-олы показали значительное антиоксидантное действие. С помощью квантово-химических расчетов изучены механизмы их антиоксидантного действия. Гидрохлорид 4-амино-3-метил-1-фенилпиразол-5-ола проявил самое значимое действие (ABTS, 0,93 TEAC; FRAP, 0,98 TE; ORAC, 4,39 TE) в сочетании с отсутствием цитотоксичности по отношению к нормальным фибробластам человека. Соединение-лидер обладает большим потенциалом для разработки нового терапевтического препарата-кандидата для лечения заболеваний, связанных с окислительным стрессом.

Руководитель: г.н.с., заведующий лабораторией фторорганических соединений, чл.-корр. РАН Салютин В.И.

Ответственный исполнитель: в.н.с. лаборатории фторорганических соединений, д.х.н. Бургарт Я.В.

Исполнители: м.н.с. Агафонова Н.А., к.х.н., с.н.с. Щегольков Е.В., м.н.с. Газизов Д.А.

Проект Министерства науки и образования РФ № 075-15-2020-777

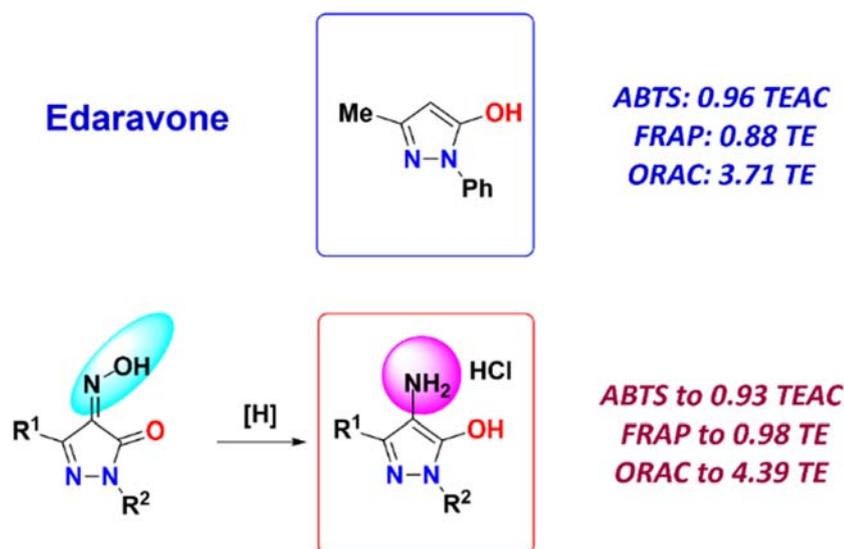


Рисунок. Синтез 4-аминопиразол-5-олов и их антиоксидантная активность

Публикации:

Burgart Y.V., Makhaeva G.F., Krasnykh O.P., Borisevich S.S., Agafonova N.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Shchegolkov E.V., Triandafilova G.A., Gazizov D.A., Serebryakova O.G., Ulitko M.V., Khursan S.L., Saloutin V.I., Richardson R.J. Synthesis of 4-Aminopyrazol-5-ols as Edaravone Analogs and Their Antioxidant Activity // *Molecules*. 2022. Vol. 27. 7722. doi:10.3390/molecules27227722 (Q1, IF 4.927)

Работа выполнена совместно с ИФАВ РАН (г. Черноголовка) и ПНИПУ (г. Пермь).

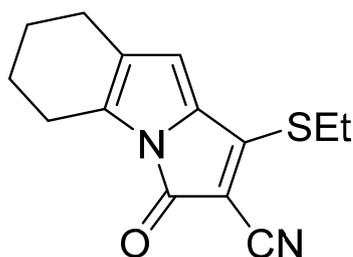
Новый ингибитор ацетилхолинэстеразы и α -гликозидазы

Университет им. Ататюрка, Эрзрум, Турция

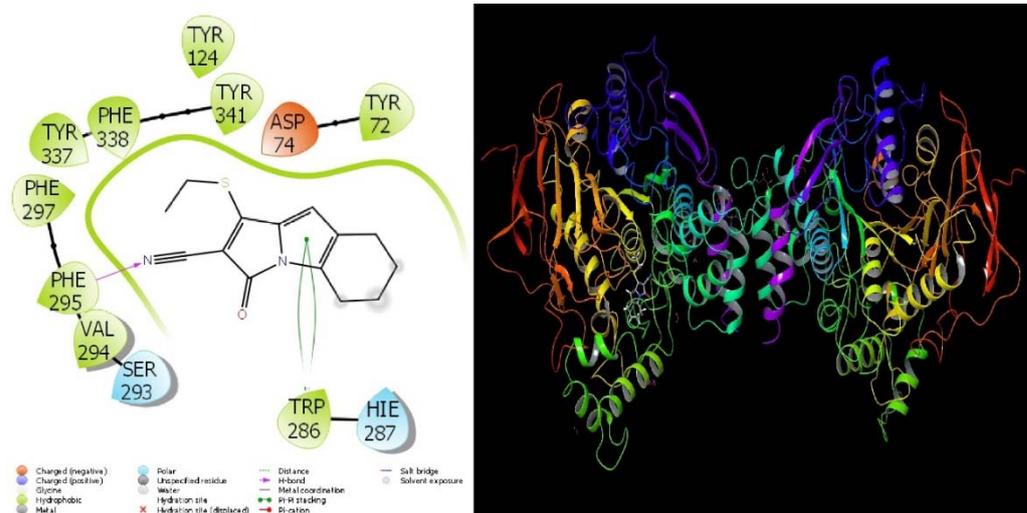
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН

Университет химии присадов Академии наук Азербайджана, Баку

В Иркутском институте химии синтезирован новый ингибитор ацетилхолинэстеразы и α -гликозидазы на основе 4,5,6,7-терагидроиндола – 1-этилтио-3-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]индол-2-карбонитрил – кислотным гидролизом 1-этилтио-3-имино-5,6,7,8-тетрагидро-3*H*-пирроло[1,2-*a*]индол-2-карбонитрила – продукта внутримолекулярной циклизации 2-(1-этилтио-2,2-дицианоэтил)-4,5,6,7-тетрагидроиндола. Его высокая ингибирующая способность (IC_{50} по отношению к этим двум энзимам (0.76 μ M для ацетилхолинэстеразы и 49.23 μ M для α -гликозидазы) открывает перспективы для разработки новых средств для лечения болезни Альцгеймера и диабета.



Структура нового ингибитора ацетилхолинэстеразы и α -гликозидазы



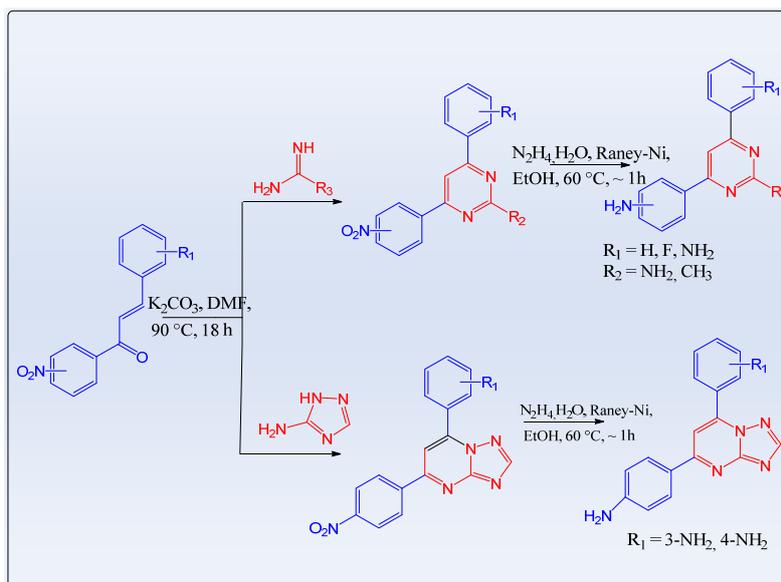
Взаимодействие 1-этилтио-3-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-3H-пирроло[1,2-а]индол-2-карбонитрила с ацетилхолинэстеразой

Руководители работы – академик РАН Б.А. Трофимов, проф. Ильхам Гульчин, проф. В.М. Фарзалиев, исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, к.х.н. О.В. Петрова

Аминопроизводные диарилпиримидинов, подавляющие цитокиновый шторм и не оказывающие иммунодепрессивного действия

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Разработаны подходы к синтезу аминопроизводных 4,6 (5,7)-диарилзамещенных пиримидинов и [1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидинов, которые являются новыми микромолярными ингибиторами высвобождения медиаторов воспаления – оксида азота (NO) и цитокина интрелейкина 6 (IL-6). Соединения обладают защитным действием *in vivo* при цитокиновой пневмонии на мышах, при этом, в отличие от известного препарата *дексаметазона*, их применение не вызывает иммунодепрессию (угнетения клеточного звена иммунитета), что является ценным преимуществом. Соединение-лидер **IOS-НС-64** является наиболее перспективным для создания нового поколения лекарственных средств, ограничивающих цитокиновый шторм при различных инфекционных патологиях, в том числе COVID-19.



Соединение	NO IC ₅₀ , мкМ	IL-6 IC ₅₀ , мкМ	MTT CC ₅₀ , мкМ
Дексаметазон	23.38	2.5	97.39
IOS-НС-64	21.12	2.18	65.6

Рисунок 1. Синтез и ингибирующая активность аминопроизводных диарилпиримидинов в отношении высвобождения NO и IL-6

Аминопроизводные диарилпиримидинов как ингибиторы высвобождения оксида азота и интерлейкина 6, заявка № 2022131710 от 06.12.2022.

Руководители: г.н.с., зав. лабораторией гетероциклических соединений, академик РАН Чарушин В.Н.

Ответственный исполнитель: в.н.с., к.х.н. Русинов Г.Л.

Исполнители: н.с., к.х.н. Овчинникова И.Г., с.н.с., к.х.н. Федорова О.В.

Программа ФНИ ГАН на 2021–2030 гг., направление № 1.4.5. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний.

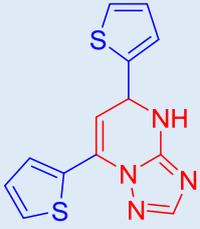
Крупный научный проект Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-777 «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний». Рук. академик РАН В.Н. Чарушин (гос. рег. № АААА-А20-120102790021-5).

Лекарственное средство, обладающее антикоагулянтной (ингибитор Па фактора), антитромботической, противовоспалительной активностями на основе 5,7-ди(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]-пиримидина

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

В ряду замещенных 5,7-(R)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидина выявлено соединение-лидер **NAR-0273b**, которое по показателю EC_{50} антитромбиновой активности превосходит препарат сравнения *дабигатрана этексилат* в 1.12 раза, связывает Па фактор на хромогенном субстрате и в два раза увеличивает выживаемость мышей в условиях тромбин-индуцированного тромбоза легких. Исследование антитромботической активности на модели тромбоза нижней полой вены и тромбоза бедренной вены показано, что по показателю ED_{50} **NAR-0273b** превосходит препарат сравнения *дабигатрана этексилат* в 2.5 раза. По значению условного терапевтического индекса для препарата **NAR-0273b** в 21 раз превосходит препарат сравнения *дабигатрана этексилат*, обладает минимальным цитотоксическим действием.

Усиление антикоагулянтного действия **NAR-0273b** в условиях системной воспалительной реакции указывает на наличие у него противовоспалительной активности и его влияния на патогенетические звенья иммунокоагуляции, что может привести к снижению риска развития тромбозов, в том числе в условиях бактериальных и вирусных инфекций, например, COVID-19.

Тестируемые образцы	EC_{50} , мкМ	Уровень CC_{50} , мкМ	УТИ	 NAR-0273b
Дабигатрана этексилат	1.4	5.4	3.8	
NAR-0273b	1.25	>>100	>>80.0	

*Рисунок 1. Структура **NAR-0273b**, а также его цитотоксичность и показатель условного терапевтического индекса*

Лекарственное средство, обладающее антикоагулянтной (ингибитор ПА фактора), антитромботической, противовоспалительной активностями и содержащее 5,7-ди(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиримидин, заявка № 2022118532 от 07.07.2022.

Руководители: г.н.с., зав. лабораторией гетероциклических соединений, академик РАН Чарушин В.Н.

Ответственный исполнитель: в.н.с., к.х.н. Русинов Г.Л.

Исполнители: м.н.с. Распутин Н. А., н.с., к.х.н. Демина Н. С.

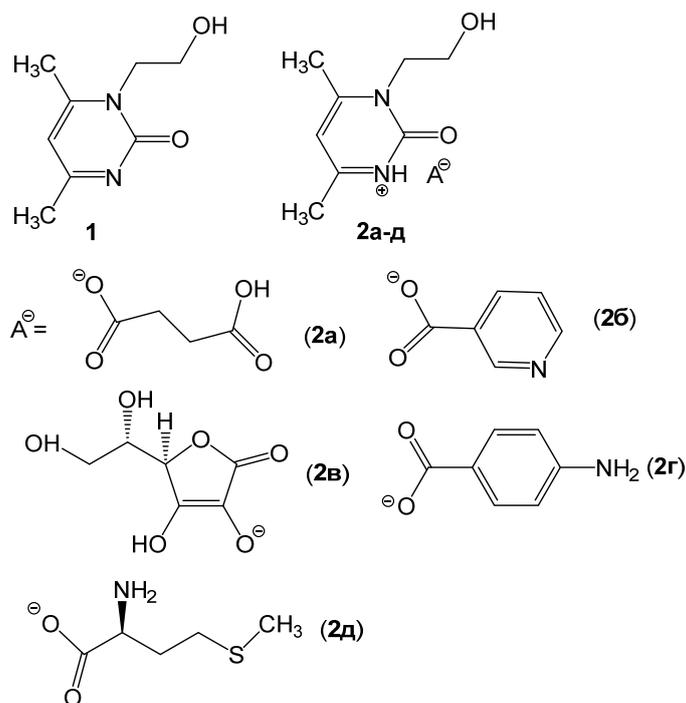
Программа ФНИ ГАН на 2021–2030 гг., направление № 1.4.5. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний.

Крупный научный проект Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-777 «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний». Рук. академик РАН В.Н. Чарушин (гос. рег. № АААА-А20-120102790021-5).

Гепатопротекторные свойства конъюгатов Ксимедона с биогенными кислотами

*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)*

Впервые синтезированы конъюгаты Ксимедона (1,2-дигидро-4,6-диметил-1-N-(2-гидроксиэтил)пиримидона-2 с биогенными кислотами (янтарная, пара-аминобензойная, L-аскорбиновая, никотиновая, L-метионин). Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что в сравнении с исходными биогенными кислотами конъюгаты проявляют более выраженные гепатопротекторные и цитопротекторные свойства и обладают меньшей цитотоксичностью в отношении клеток Chang Liver. Наиболее выраженные цитопротекторные и гепатопротекторные свойства, превышающие действие Ксимедона, проявляет конъюгат с L-аскорбиновой кислотой, активность которого, так же как активность Ксимедона, реализуется через анти-апоптозный механизм, путем активации каспазы-9, и снижение повреждений ДНК.



Структуры Ксимедона (**1**), конъюгатов Ксимедона с янтарной (**2а**), пара-аминобензойной (**2б**), L-аскорбиновой (**2в**), никотиновой (**2г**) кислотами и L-метионином (**2д**)

Руководитель работ – д.б.н., проф. В.В. Зобов.

Ответственные исполнители: д.б.н. А.Б. Выштакалюк, А.А. Парфенов, Л.Ф. Гумарова, Г.П. Беляев, д.х.н. доц. В.Э.Семенов, к.х.н. И.В.Галяметдинова, М.С. Шашин.

Публикации:

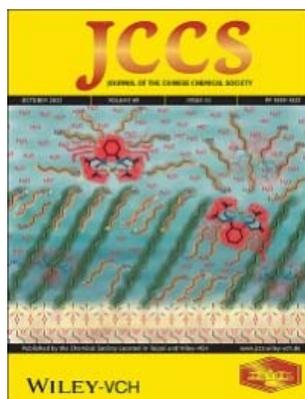
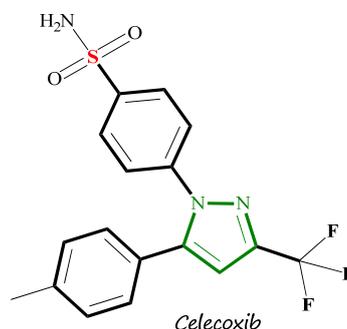
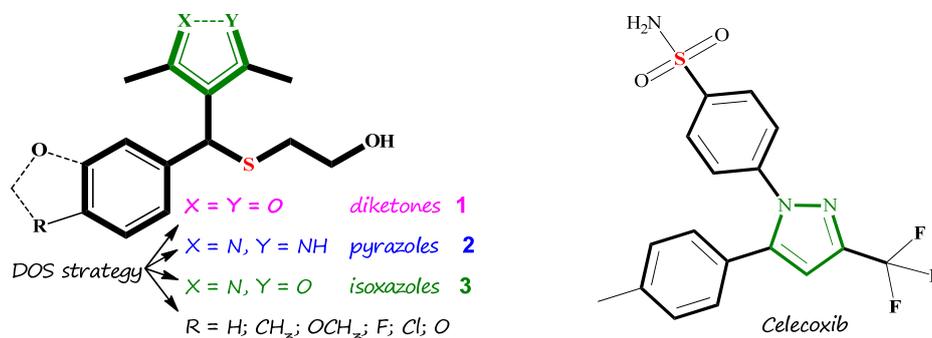
Inter. J. Phrmac. Sci. Res. 2022, 13: 3922-1031.
 J. Biochem. Mol. Toxicol. 2021, 35: e22660.
 Europ. J. Clinic. Investig. 2020, 50, S1: 93, 96.
 Russ. Chem. Bull. 2019, 68: 1-9.

Синтез и виртуальный скрининг новых гидроксисульфанилпроизводных дикетонов, пиразолов и изоксазолов в качестве потенциальных противовоспалительных агентов

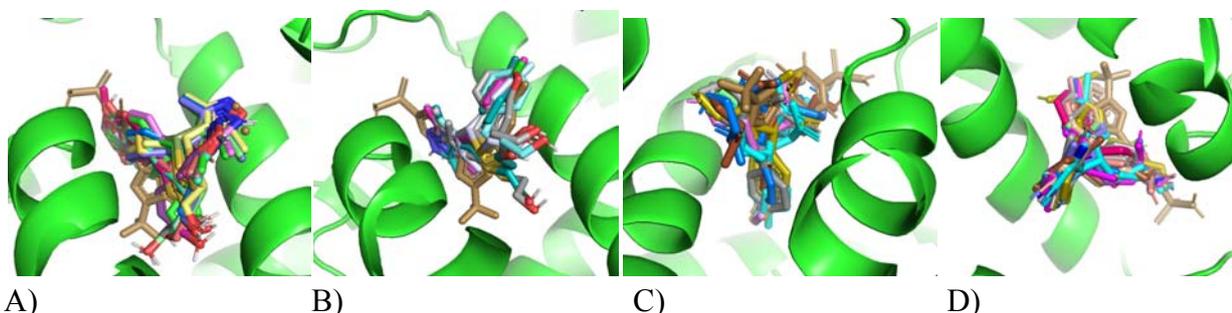
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Предложен диверсифицировано-ориентированный синтез (DOS) гидроксисульфанил производных азолов (12 примеров) диверсификацией по карбонильным

группам различными N,N- и N,O-бинуклеофильными реагентами гидроксисульфанилдикетонов (6 примеров), полученных органокатализируемой реакцией тиометилирования по C(α)-H положению 2,4-пентандиона с ароматическими альдегидами и 2-меркаптоэтанолом.



Виртуальный скрининг противовоспалительных свойств изучен методом молекулярного докинга гидроксисульфанилдикетонов, пиразолов и изоксазолов в активные центры изоформ циклооксигеназ (ЦОГ), полученных с использованием двух скоринговых функций разного типа AutoDock и AutoDock Vina. В качестве лиганда сравнения выбрана молекула противовоспалительного препарата Целекоксиб.



A) Позиционирование R-стереоизомеров лигандов **1-3** и Целекоксиба в активном центре ЦОГ-2; B) Позиционирование S-стереоизомеров лигандов **1-3** и Целекоксиба в активном центре ЦОГ-2; C) Позиционирование R- и S-стереоизомеров лигандов **1** и Целекоксиба в активном центре ЦОГ-1; D) Позиционирование R- и S-стереоизомеров лигандов **2-3** и Целекоксиба в активном центре ЦОГ-1

Энергия связывания G_{bind} моделируемых лигандов с ЦОГ-1 и ЦОГ-2 находится в диапазоне от -7.80 до -5.00 ккал/моль. Сравнительный анализ показал, что соединения сопоставимы по G_{bind} и константам ингибирования K_{inh} с арахидоновой кислотой. При этом стереоизомерия лигандов не оказывает влияния на избирательность действия в отношении каждой из изоформ ЦОГ (см. рис. А-D). Установлено, что все лиганды **1–3** являются селективными ингибиторами ЦОГ-2, лидерами среди которых являются сульфанилазольные лиганды, содержащие 1,3-бензодиоксольный и 4-фторфенильный фрагменты в ароматическом кольце.

Руководитель работы – д.х.н., проф. Ахметова В.Р.; исполнитель – к.х.н. Ахмадиев Н.С.

Соисполнитель – д.х.н., проф. Хайруллина В.Р. (БашГУ, Уфа)

Публикация:

N. Akhmadiev, E. Mescheryakova, V. Khayrullina, L. Khalilov, V. Akhmetova // J. Chin. Chem. Soc. – 2022. DOI: 10.1002/JCCS.202200371

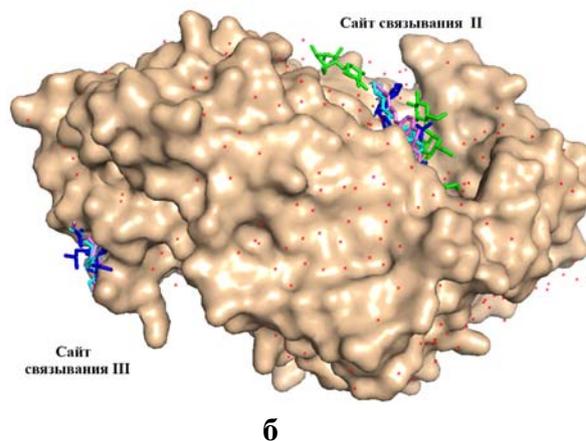
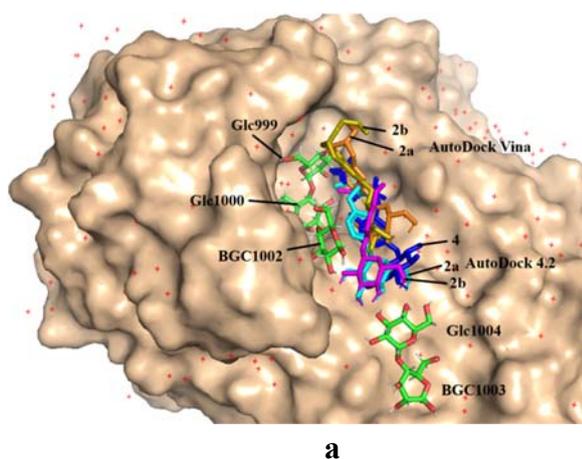
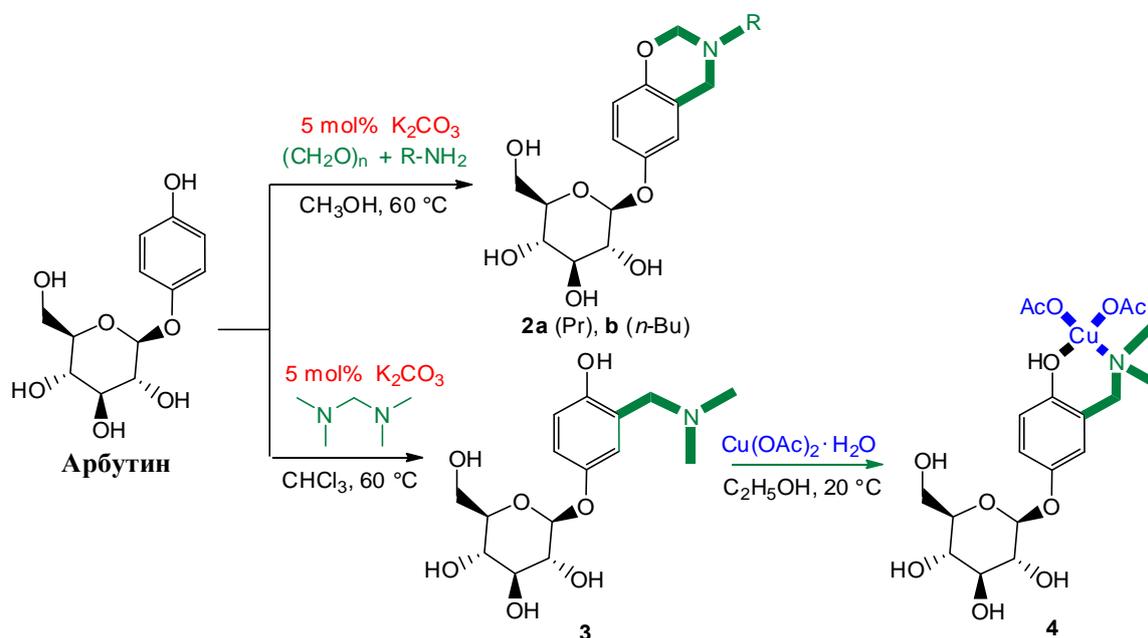
Медьсодержащий фенольный ингибитор α -амилазы с антидиабетической активностью: синтез, молекулярный докинг и *in vitro* оценка типа ингибирования

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Аминометилированием растительного фенольного антиоксиданта – арбутина **1**, синтезированы его 1,3-оксазиновые (**2a,b**) и 2-диметиламинотетильный (**3**) производные с последующим превращением продукта **3** в хелатный O,N-комплекс меди **4** реакцией с $\text{Cu}(\text{OAc})_2$.

Исследования методом молекулярного докинга с использованием двух скоринговых функций разного типа AutoDock и AutoDock Vina показали, что оксазиновые производные **2a,b** и **4** позиционируются в трех сайтах фермента α -амилазы: в активном центре (сайт I, рис. а), на поверхности около активного центра (сайт II) и на удалении (сайт III, рис. б). Энергия связывания продуктов **2a,b** недостаточна, чтобы ингибировать α -амилазу, что подтверждается экспериментами *in vitro*. В сайтах II и III более эффективно связывается с α -амилазой комплекс **4**. Очевидно, это обусловлено образованием большего количества водородных связей с близлежащими аминокислотными остатками и молекулами воды, а также электростатическим влиянием атомов Cu и N в купраоксазиновом

фрагменте молекулы **4**. Исследованиями *in vitro* установлено, что водорастворимое 2-купра-1,3-оксазиновое производное арбутина **4** является ингибитором α -амилазы по бесконкурентному типу.



Руководитель работы: д.х.н., проф. Ахметова В.Р., исполнитель: м.н.с. Галимова Э.М. **Соисполнители:** д.х.н., проф. Зайнуллин Р.А. (УГНТУ, Уфа), д.х.н., проф. Хайруллина В.Р. (БашГУ, Уфа).

Публикация:

В.Р. Ахметова, Э.М. Галимова и др. // *Изв. АН, Сер. хим.*, 2022, в печати.

Элементный состав и основные группы биологически активных веществ побегов *Vaccinium myrtillus* Томской области

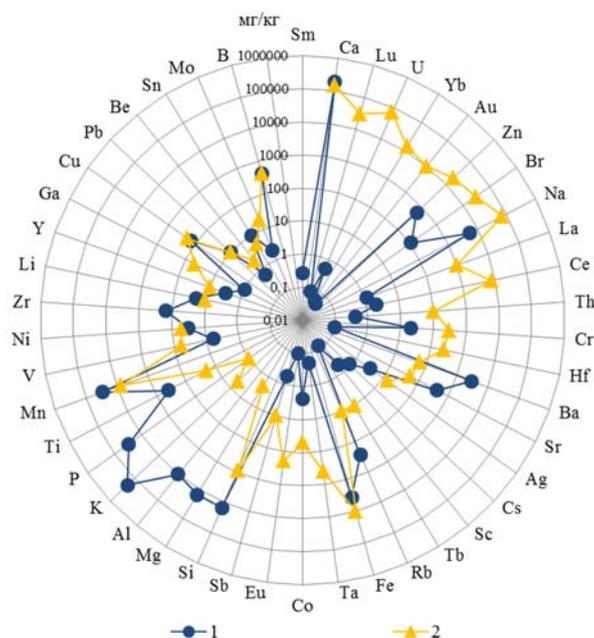
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН (г. Томск)

НИ Томский политехнический университет (г. Томск)

Цель исследования – качественный и количественный анализ макро-, микроэлементов и основных групп биологически активных веществ (БАВ) побегов черники обыкновенной *Vaccinium myrtillus* L., произрастающей на территории Томской области.

Принципиальным является сбор побегов в фазу плодоношения после заготовки ягод (в Томском районе Томской области). Исследование элементного состава выполняли после озоления с помощью эмиссионного спектрального и нейтронно-активационного методов анализа. В ходе определения основных классов БАВ применяли общепринятые приемы фитохимического анализа, используя химические реакции, методы хроматографии с использованием разных сорбентов (силикагель, целлюлоза) и достоверных образцов, спектроскопию в УФ-, видимой и ИК-областях спектра.

В результате исследования определено наличие 63 элементов, 19 из которых характеризуются как (условно) эссенциальные, шесть как макро- и 12 – микроэлементы. Результаты свидетельствуют о доминировании в побегах растения Томской области Ca, Fe, Na, K, P, Si, Mg, а также Ba, Rb, Sr и Mn. В побегах черники Томской области происходит концентрирование специфической группы элементов (Ba, Sr, Sb и Hf, а также K, P, Mn, Si, Mg, Tl, Rb) в сравнении со средним содержанием элементов в растениях по данным литературы, что может объясняться видовыми особенностями черники обыкновенной вследствие образования прочных металлоорганических соединений или хелатных комплексов. Органическая составляющая побегов растения флоры области включает наиболее полный набор БАВ фенольной (простые фенолы, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты, кумарины, дубильные вещества) природы, а также тритерпеновые соединения, стерины, полисахариды, каротиноиды и аминокислоты. Данные показывают перспективность использования побегов черники Томской области в качестве источника макро-, (ультра)микроэлементов, включая эссенциальные, фенольных и тритерпеновых соединений, способных принимать участие в процессах нервной деятельности систем и органов живых организмов.



Содержание элементов в золе побегов черники Томской области (1) и растений по С.М. Ткаличу (среднее) (2). По оси – количественное содержание, мг/кг.

Руководители работы – д.ф.н. И.В. Шилова, д.б.н. Н.В. Барановская, д.м.н., проф. Н.И. Суслов.

Восстановленный никотинамидадениндинуклеотид (NADH) является природным УФ-фильтром в хрусталиках водоплавающих и хищных птиц

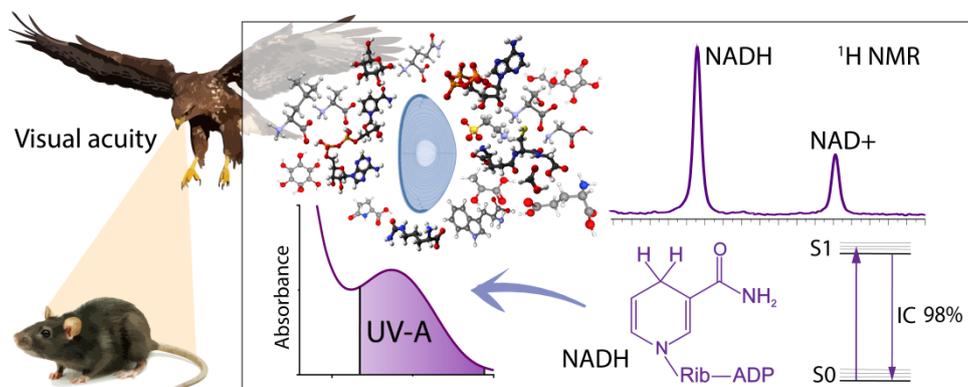
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт «Международный томографический центр»
Сибирского отделения Российской академии наук
(МТЦ СО РАН, г. Новосибирск)*

Впервые в мире установлено, что хрусталики некоторых птиц (черный коршун, канюк, птицы семейства Поганковых) содержат необычайно высокие (до миллимолярных) концентрации NADH – известного кофермента, играющего важную роль в клеточных окислительно-восстановительных реакциях. Показано, что такие высокие концентрации NADH приводят к эффективному поглощению УФ-света в диапазоне 300–400 нм: например, ослабление светового потока в этом диапазоне при прохождении через хрусталик черного коршуна может превышать четыре порядка. Наличие УФ-фильтров в хрусталике защищает сетчатку и сам хрусталик от УФ-облучения и повышает зоркость зрения за счет снижения

хроматических aberrаций. Ранее среди всех наземных позвоночных УФ-фильтры были обнаружены и идентифицированы только у человека и других приматов, а также у двух видов белок.

Исследование фотохимических свойств NADH показало, что это соединение удовлетворяет всем требованиям к молекулярным УФ-фильтрам: основным каналом гибели фотовозбужденного синглетного состояния является внутренняя конверсия в основное состояние, а квантовые выходы флуоресценции, интеркомбинационной конверсии и фоторазложения очень низки. По фотохимическим свойствам NADH близок к основным УФ-фильтрам человеческого глаза – кинуренину и его производным.

Показано, что несмотря на важную роль NADH в клеточных окислительно-восстановительных реакциях, высокая концентрация NADH и низкое отношение $NAD^+/NADH$ не оказывают заметного влияния на общий метаболомный профиль хрусталика, и основным фактором, определяющим состав хрусталика, является таксономический фактор. Можно предположить, что прямое влияние NADH на метаболические реакции и метаболомный состав может быть заметно для метаболически активного эпителиального монослоя и, вероятно, для тонкого слоя наружного кортекса, но во всем хрусталике большой объем волокнистых клеток с минимальной метаболической активностью скрывает этот эффект.



Руководитель работы – д.х.н., проф. Ю.П. Центалович, исполнители – Н.А. Осик, к.ф.-м.н. Е.А. Зеленцова, к.б.н. К.А. Шаршов.

Публикации:

N.A. Osik, E.A. Zelentsova, K.A. Sharshov, Yu.P. Tsentlovich. Nicotinamide adenine dinucleotide reduced (NADH) is a natural UV filter of certain bird lens. *Scientific Reports* (2022) 12(1), 16850. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21139-x>.

II. Новые методы синтеза физиологически активных соединений

Ферроцен-модифицированные азолы как потенциальные противоопухолевые средства

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН
(г. Москва)*

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (г. Москва)

Проблема мирового здравоохранения, решение которой относят к приоритетным направлениям, это так называемые социально значимые заболевания – рак, туберкулез, болезни мозга и, конечно, COVID. Актуален по-прежнему поиск новых эффективных и специфически направленных препаратов для химиотерапии рака.

При ферроцен-модификации биоактивных молекул для создания новых металлокомплексов преимущественно на основе гетероциклов, нуклеиновых оснований или аминокислот существенно снижается токсичность, улучшается прохождение через липидные мембраны, обеспечивается транспорт в кровотоке, а также прохождение через гематоэнцефалический барьер.

Поэтому химическая ферроцен-модификация биомолекул, в особенности азотсодержащих гетероциклов, которые являются основой многих лекарственных средств, предназначенных для лечения онкологических заболеваний, наряду с терапевтическим воздействием позволяет улучшить медиаторные свойства существующих препаратов.

Для изучения противоопухолевых эффектов разработан простой, эффективный и технологичный «one pot» метод синтеза биоактивных ферроцен-модифицированных азолов, которые были получены в мягких условиях, избегая высокотоксичных предшественников, с высокими выходами (Схема 1). Используя этот оригинальный подход, синтезирован широкий набор различных ферроцен-замещенных имидазолов и других гетероциклов для биоскрининга.

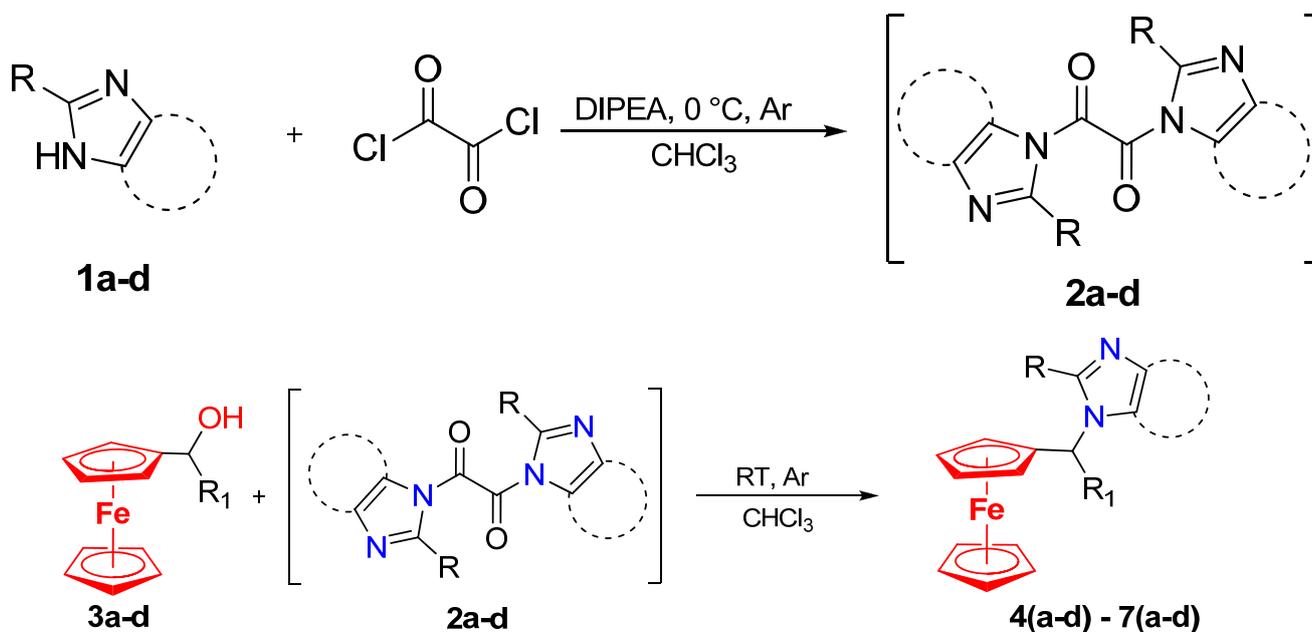


Схема 1. Синтез ферроценил(алкил)имидазолов (**4a–4d**, **5a–5d**) и ферроценил(алкил)-бензимидазолов (**6a–6d**, **7a–7d**) через оксалилбензимидазол.

Методом ВЭЖХ успешно реализовано аналитическое разделение рацемических смесей синтезированных ферроценилимидазолов.

В экспериментах на животных проведена оценка противоопухолевого действия ферроценилимидазолов на солидных (то есть плотных) опухолях мышей, карциноме Ca755 и аденокарциноме Акатол. Зафиксирована высокая антипролиферативная эффективность в отношении аденокарциномы Акатол (до 90% подавления роста опухолей в сравнении с контролем).

Руководители работы – д.х.н., профессор Л.В. Снегур, д.б.н. Л.А. Островская (Институт биохимической физики), исполнители – к.х.н. А.Н. Родионов, к.х.н. А.А. Сименел, к.х.н. М.М. Ильин.

Публикации:

L.V. Snegur, A.N. Rodionov, L.A. Ostrovskaya, M.M. Ilyin, A.A. Simenel. Ferrocene-modified imidazoles: One-pot oxalyl chloride-assisted synthesis, HPLC enantiomeric resolution, and *in vivo* antitumor effects. *Appl. Organomet. Chem.* **2022**, 36(6), e6681.

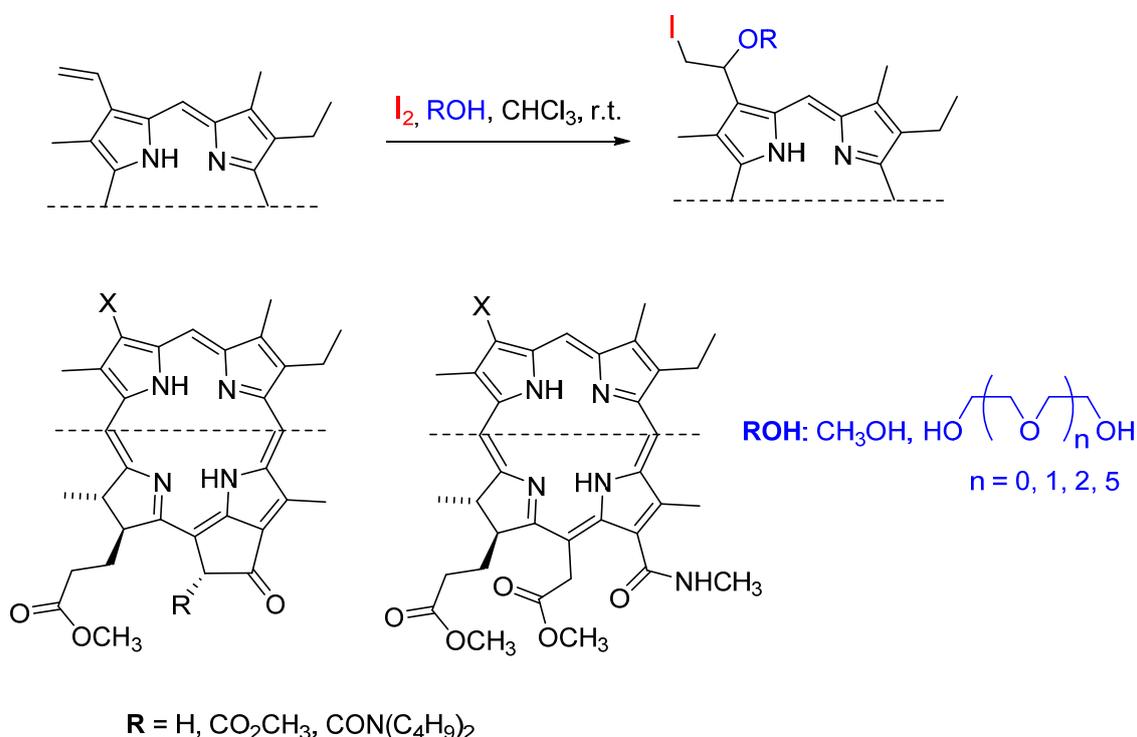
<https://doi.org/10.1002/aoc.6681>

Синтез, темновая и фотоиндуцированная цитотоксичность 1-алкокси-2-йод-этильных производных хлорофилла *a*

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

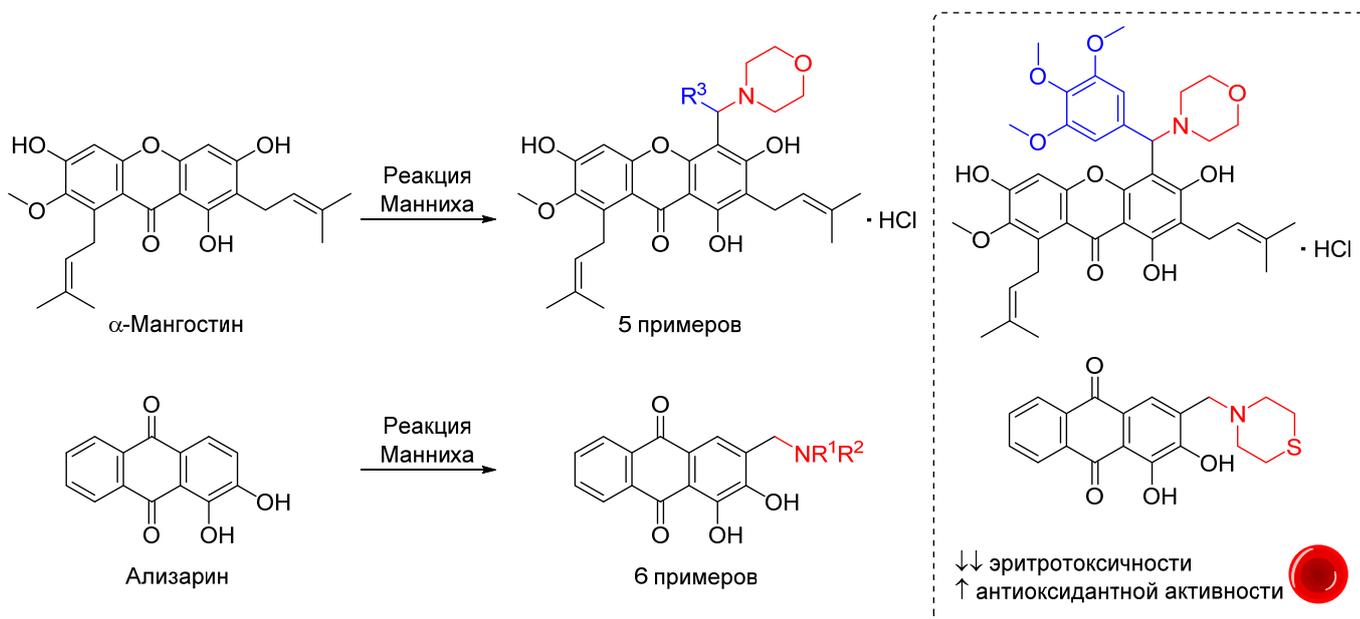
Установлено, что при действии иода и спиртов (метанол, этиленгликоль и др.) на производные хлорофилла *a* (метилпиррофеофорбид *a*, метилфеофорбид *a* и др.) происходит образование соответствующих 1-алкокси-2-йодэтильных производных, при этом добавление дополнительных окислителей (например, описанного в литературе фенилиод(III)бистрифторацетата) для образования катиона иода не требуется. Выходы продуктов реакции в пределах от 40 до 90%, что позволяет считать предложенный нами метод хорошей альтернативой описанному в литературе. Показано, что внедрение 1-алкокси-2-йодэтильного заместителя улучшает свойства соединения как потенциального фотосенсибилизатора, приводя к существенному увеличению фотоиндуцированной цитотоксичности относительно темновой (модель: клетки человека линии *HeLa*): увеличение $IC_{50(темн.)}/IC_{50(фото)}$ возможно до значений, превышающих 4500, что в несколько сот раз превышает значения, наблюдаемые для соединений без атома иода в молекуле.



Исполнители – д.х.н., проф. Д.В. Белых, к.б.н. И.О. Велегжанинов.

С использованием реакции Манниха синтезированы монозамещенные производные на основе ксантона α -мангостина и антрахинона ализарина – природных гидроксидароматических соединений

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)
Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)



Исследования на моделях *in vitro* показали, что предложенная модификация приводит к значительному снижению цитотоксичности соединений по отношению к эритроцитам крови млекопитающих (эритротоксичности). Производные, содержащие морфолиновый/3,4,5-триметоксифенильный заместители на основе α -мангостина и тиоморфолинометильную группу на основе ализарина, превосходят по антиоксидантным свойствам исходные природные молекулы.

Руководитель – академик РАН А.В. Кучин, исполнители – к.х.н., с.н.с. Е.В. Буравлёв, к.б.н., с.н.с. О.Г. Шевченко.

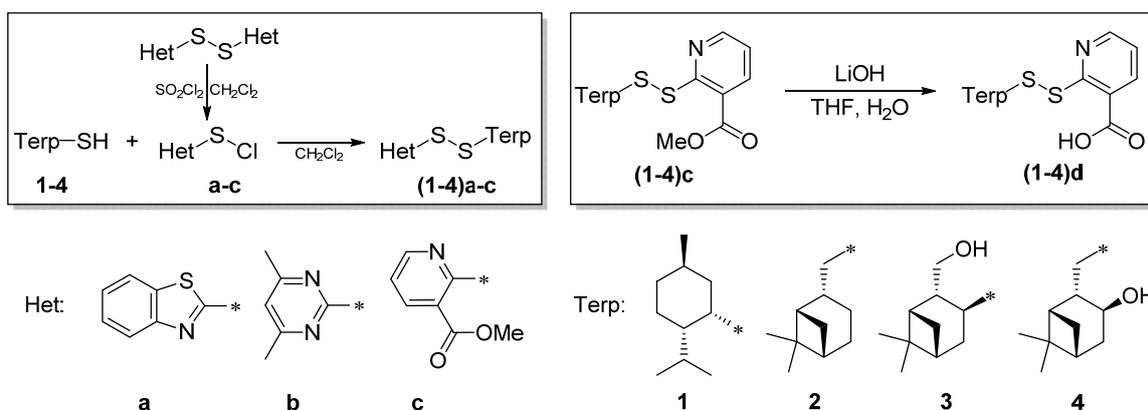
Публикации:

E. V. Buravlev, O. G. Shevchenko, *ChemistrySelect*, 2022, 7, e202202474.

E. V. Buravlev, O. G. Shevchenko, *Chem. Pap.* DOI: 10.1007/s11696-022-02492-7.

Новые несимметричные монотерпенилгетарилдисульфиды на основе гетероциклических дисульфидов и монотерпентиолов

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)



Впервые синтезированы новые несимметричные монотерпенилгетарилдисульфиды на основе гетероциклических дисульфидов и монотерпентиолов с выходами 48–88%. Гидролиз дисульфидов фрагментами метиловых эфиров 2-меркаптоникотиновой кислоты проводили с выходами 73–95%. Полученные соединения оценивали на антиоксидантную, антибактериальную, противогрибковую, противовирусную активность, цитотоксичность и мутагенность.

Описанные дисульфиды в целом обладают хорошими показателями антиоксидантной, противомикробной и противовирусной активности. Учитывая высокую цитотоксичность *in vitro* на разных моделях, возможность дальнейшего системного использования этих соединений в качестве потенциальных антиоксидантов, антибиотиков и противовирусных средств ограничена. Однако их хемотип можно рассматривать как отправную точку среди несимметричных монотерпенилгетарилдисульфидов для получения новых веществ с низкой токсичностью и селективностью в отношении патогенных штаммов микроорганизмов и вирусов. Кроме того, анализ цитотоксичности показывает различия в активности этих соединений на разных моделях (эритроциты мышей, эмбриональные клетки легких коровы и клетки почек собак), что может свидетельствовать об избирательном действии на разные типы клеток и создает предпосылки для тестирования их на противоопухолевую активность.

Руководитель работы – д.х.н. С.А. Рубцова, исполнители – к.х.н., с.н.с. Д.В. Судариков, к.х.н., н.с. Ю.В. Гырдымова.

Публикации:

D.V. Sudarikov, Y.V. Gyrdaymova, A.V. Borisov, J.M. Lukiyanova, R.V. Romyantsev, O.G. Shevchenko, D.R. Baidamshina, N.D. Zakarova, A.R. Kayumov, E.O. Sinegubova,

A.S. Volobueva, V.V. Zarubaev, S.A. Rubtsova. Synthesis and Biological Activity of Unsymmetrical Monoterpenylthiary Disulfides // *Molecules* 2022, 27(16), 5101. doi:10.3390/molecules27165101 (IF 4.927, Scopus SJR – Q1).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-13-00245). Исследования антибактериальной и противомикробной активности выполнены в НИЛ Молекулярная генетика микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета. Скрининг противовирусной активности проведен в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера. Исследования антиоксидантной и мембранопротекторной активности проведены в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

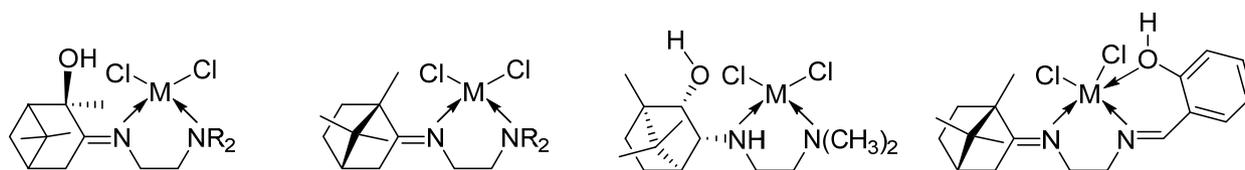
Биологически активные хиральные комплексы меди(II) и цинка(II) с терпеновыми производными этилендиамина – перспективные фармакологические препараты

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Синтезированы и охарактеризованы новые хиральные комплексы меди(II) и цинка(II) **1–12** с терпеновыми производными этилендиамина. Выполнены исследования их разноплановой биологической активности с целью выявления основных закономерностей структура–свойства.

Обнаружена высокая антибактериальная активность комплексов меди(II) в отношении мультирезистентного штамма золотистого стафилококка *S. aureus* (MRSA), устойчивого в том числе к антибиотику сравнения – ципрофлоксацину. Установлено, что все исследованные комплексы меди(II) показали значительно более высокую противогрибковую активность в отношении штаммов *Candida albicans*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Penicillium notatum* по сравнению с активностью клинического противогрибкового препарата амфотерицина.

С использованием тест-систем различной степени сложности проведена сравнительная оценка *in vitro* антиоксидантной активности синтезированных комплексов меди и исходных терпеновых лигандов. Показано, что комплекс меди(II) саленового типа (**11**) обладает наибольшей антиоксидантной активностью на модели инициированного окисления субстрата, содержащего животные липиды и превосходит другие медные комплексы по способности защищать эритроциты в условиях H₂O₂-индуцированного гемолиза. Показано, что все исследуемые комплексы меди с терпеновыми лигандами имеют низкую эритро-токсичность.



M = **Cu**, R = H (1), CH₃ (2)
(12)

M = **Cu**, R = H (5), CH₃ (6) M = **Cu** (9), M = **Zn** (10)

M = **Cu** (11), M = **Zn**

M = **Zn**, R = H (3), CH₃ (4) M = **Zn**, R = H (7), CH₃ (8)

Выявлена способность комплексов цинка(II) вызывать дисфункцию изолированных митохондрий печени крыс за счет деполяризации митохондриальной мембраны, провоцирования открытия митохондриальной поры скачка проницаемости и нарушению работы комплексов дыхательной цепи данных органелл. Полученные комплексы цинка могут рассматриваться в качестве деструктивных агентов, нацеленных на запуск каскадов клеточной гибели за счет воздействия на митохондриальные функции. Наличие таких свойств может иметь важное значение при поиске потенциальных лекарственных средств с возможным противоопухолевым, антипротозойным или антифунгицидным действием.

Во всех тестах установлено, что при высокой биологической активности металлокомплексов соответствующие лиганды неактивны, что определяет особую роль металло-ионов в исследуемых процессах.

Руководитель работы – академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин, исполнители – к.х.н. Я.А. Гурьева, к.х.н. О.А.Залевская.

Публикации:

1. Y.A. Gur'eva, O.A. Zalevskaya, O.G. Shevchenko, P.A. Slepukhin, V.A. Makarov, A.V. Kuchin. *RSC Advances*. 2022, 12, 8841–8851.
<https://doi.org/10.1039/d2ra00223j>.
2. Y.A. Gur'eva, O.A. Zalevskaya, P.A. Slepukhin. *Mendeleev Commun*. 2022, 32, 471–473. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.07.014>

Биологическая активность комплексов цинка исследована в ИФАВ РАН, антибактериальная и противогрибковая активность комплексов меди – в Институте биотехнологии им. Баха РАН, антиоксидантные свойства – в Институте биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН.

средств и антисептиков для воздействия на патогены с множественной лекарственной устойчивостью.

Руководители работы – д.х.н. С.А. Рубцова, академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин, исполнители – к.х.н., с.н.с. Д.В. Судариков, м.н.с. Н.О. Ильченко.

Публикации:

N.O. Ilchenko, D.V. Sudarikov, R.V. Rummyantsev, D.R. Baidamshina, N.D. Zakarova, M.N. Yahia, A.R. Kayumov, A.V. Kutchin, S.A. Rubtsova. Synthesis and Antimicrobial Activity of Sulfenimines Based on Pinane Hydroxythiols // *Antibiotics* 2022, 11 (11), 1548. doi:[10.3390/antibiotics11111548](https://doi.org/10.3390/antibiotics11111548) (IF 5.222, Scopus SJR – Q1).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 21-13-00245).

Исследования антибактериальной и противомикробной активности выполнены в НИЛ Молекулярная генетика микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

Производные пиридина, селективные к линиям опухолевых клеток

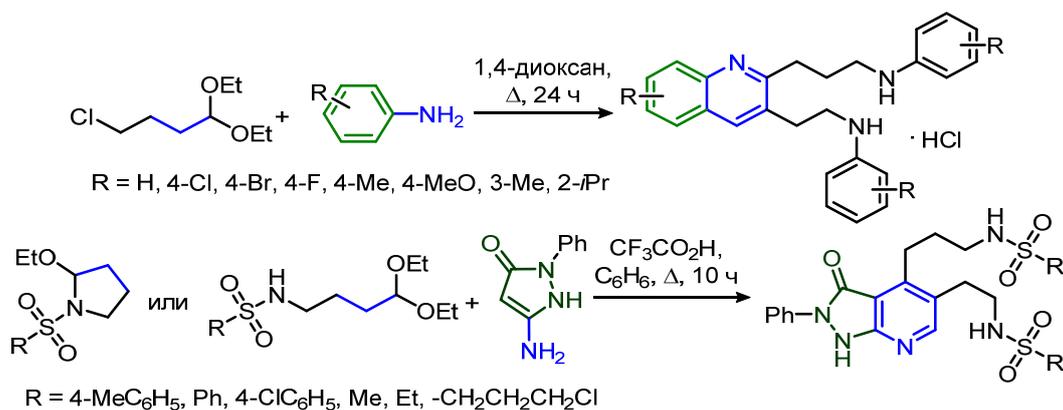
*Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова
ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)*

Разработан новый «one-pot» региоселективный метод синтеза неизвестных ранее конденсированных производных пиридина – 2,3-дизамещенных хинолинов и производных 1,2-дигидро-3*H*-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-она. Метод базируется на новой каскадной реакции функционально замещенных 1,1-диэтоксипутанов с ароматическими аминами и 1-фенил-4-аминопиразол-5-оном, позволяющий получать целевые соединения с высокими выходами. Ряд синтезированных производных проявил высокую селективность по отношению к линиям опухолевых клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека при низкой токсичности для нормальных клеток печени по сравнению с Тамоксифеном. Результат получен при поддержке гранта РФФИ 21-73-00074.

Руководитель работ – д.х.н, проф. А.Р.Бурилов, ответственные исполнители: д.х.н. А.С. Газизов, к.х.н. А.В. Смолобочкин, к.х.н. Т.С. Ризбаева, к.х.н. В.В. Сякаев, А.Г. Стрельник, д.х.н., проф. И.А. Литвинов, д.х.н., проф. М.А. Пудовик.

Публикации:

J. Org. Chem. (Q1). 2022, 87: 11350-11361. *Europ. J. Org. Chem.* (Q2). 2019, 2019: 5709-5719. *Synlett.* (Q3). 2018, 29: 467-472.



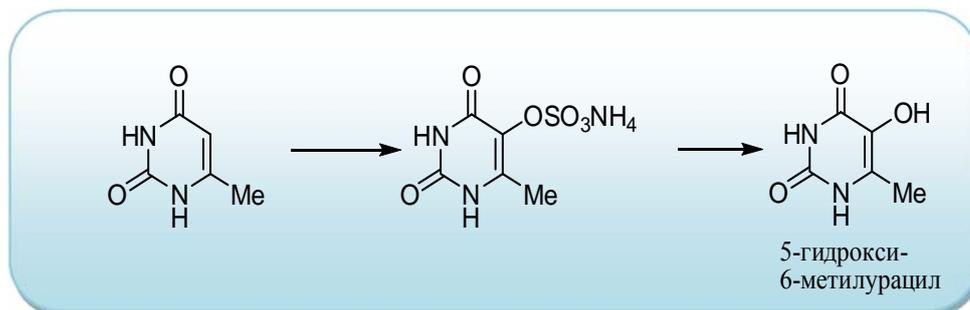
Эффективный синтез 5-гидрокси-6-метилурацила – иммуностимулятора с широким спектром фармакологической активности

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

5-Гидрокси-6-метилурацил (оксиметилурацил, Иммурег) – российский иммуностимулятор с широким спектром фармакологической активности, проявляющий антиоксидантные, антигипоксические, антитоксические, гепато-, панкрео- и радиопротекторные, мембраностабилизирующие, противовоспалительные и другие свойства [Иммурег / Лазарева Д.Н., Алехин Е.К., Плечев В.В., Тимербулатов В.М., Плечева Д.В. - Уфа: БГМУ. НПО «Башбиомед», 2004. 104 с.]. На основании комплексных исследований Фармакологическим комитетом МЗ РФ утверждена ФСП 42-0415-2776-02 на субстанцию оксиметилурацила и таблетки оксиметилурацила ФСП 42-0415-2777-02. В 1990-е гг. на территории Республики Башкортостан было организовано производство субстанции оксиметилурацила, которое, однако, прекращено и в настоящее время восстановить его не представляется возможным, в первую очередь в связи с неэффективной технологией производства и низким выходом целевого продукта, получаемого по ней, не превышающим 25%. Считаем, что производство субстанции оксиметилурацила необходимо возродить, но по новой, оптимизированной технологии. Предлагаемая ранее схема получения 5-гидрокси-6-метилурацила представляет собой двухстадийный процесс, первой стадией которого является окисление 6-метилурацила по Эльбсу с образованием сульфата 6-метилурацил-5-аммония, кислотный гидролиз которого приводит к целевому соединению.

Нами разработан эффективный способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила путем модификации персульфатного окисления 6-метилурацила в условиях реакции Эльбса с целью повышения выхода целевого продукта. Введение дополнительных окислителей и катализаторов привело к существенному повышению

выхода целевого 5-гидрокси-6-метилурацила, который в оптимальных условиях достигает 92%.



Руководители работы – д.х.н., проф. А.Г. Мустафин, д.х.н., проф. И.Б. Абдрахманов, д.х.н. Р.Л. Сафиуллин, **исполнители** – к.х.н. А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина.

Публикации:

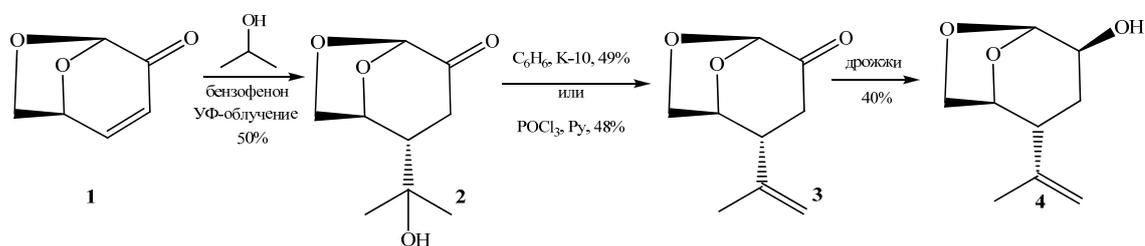
1. А.Г. Мустафин, А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, Р.Л. Сафиуллин, Б.З. Байметов. Способ получения 5-гидрокси-6-метилурацила / Патент РФ № 2 700 687, опубл.19.09.19, Бюл.№ 26.
2. А.Р. Гимадиева, Ю.З. Хазимуллина, И.Б. Абдрахманов, А.Г. Мустафин. Разработка технологичного способа получения 5-гидрокси-6-метилурацила и 5-гидрокси-1,3,6-триметилурацила – эффективных иммуномодуляторов и антиоксидантов // Журнал прикладной химии. – 2022. – Т. 95, №3. – С. 382-388.
DOI: [10.31857/S0044461822030112](https://doi.org/10.31857/S0044461822030112)

Синтез 4-изопропилпроизводных левоглюкозенона и их *in vitro* фунгицидная активность

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Ментановый цикл входит в структуру молекул ряда природных соединений, включая терпеноиды, и является одним из характерных признаков одного из альтернативных путей их метаболизма на ранних стадиях биогенеза. С целью выяснения некоторых аспектов этой проблемы в рамках взаимосвязи структура–активность на более простых представителях ментанов мы изучили возможности получения оксапроизводных путем непосредственного введения изопропильной группы в структуру левоглюкозенона (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-D-глицерогекс-3-енопираноз-2-улозы) **1** и последующих превращений полученного производного в рамках перехода «углеводы–терпеноиды».

Так, нами разработан синтез 4-гидроксиизопропилпроизводного левоглюкозенона **2** и осуществлены его дегидратация и восстановление в том числе энзиматическое в ненасыщенное и 2*S*-гидроксипроизводное **4**.



С целью определения отдельных аспектов взаимосвязи структура–активность, полученный ряд соединений **2–4** подвергли тестированию по отношению к грибам *Fusarium oxysporum*, *Biopolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*, в качестве соединения сравнения использовали *L*-ментон. Обнаружена фунгицидная активность ненасыщенного производного **4** по отношению к микроскопическим грибам *Rhizoctonia solani*, аналогично *L*-ментону; сам левоглюкозенон обладает фунгистатическим действием.

Руководитель работы – д.х.н., проф. Ф.А. Валеев.

Ответственный исполнитель – к.х.н., доц. Л.Х. Файзуллина. **Исполнитель** – Галимова Ю.С. **Соисполнители:** д.х.н., проф. Галимзянова Н.Ф., к.х.н. А.С. Рябова.

Публикации:

Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Рябова А.С., Галимзянова Н.Ф., Валеев Ф.А. Синтез 4-изопропилпроизводных левоглюкозенона // *Журнал органической химии*. - 2022. - Т.58. - №11-12.

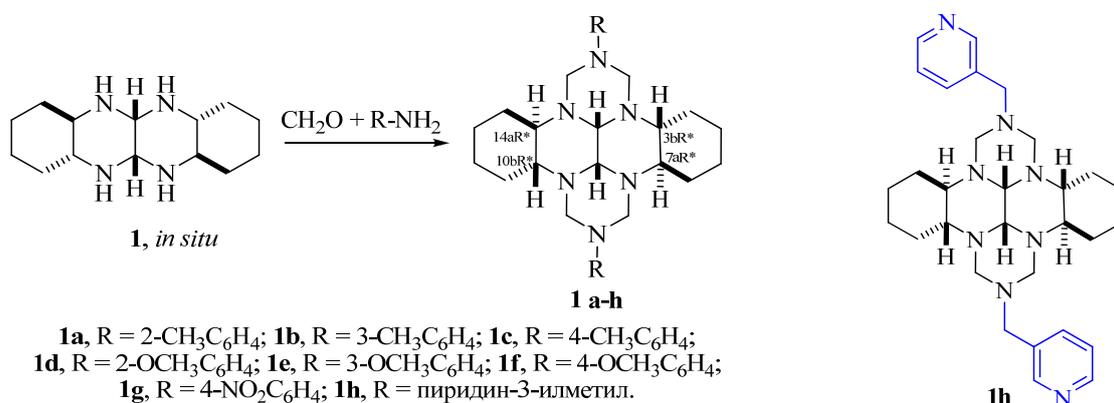
Синтез и цитотоксическая активность новых полициклических аддуктов на основе *транс*-1,2-диаминоциклогексана

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Гетероциклы, содержащие в своей структуре *транс*-1,2-диаминоциклогексанный фрагмент, обладают комплексом ценных свойств. С одной стороны, они интересны как *N*-содержащие хиральные лиганды, бифункциональные органокатализаторы, каталитические системы для энантиоселективных превращений. С другой стороны, интерес к производным *транс*-1,2-диаминоциклогексана обусловлен наличием в их ряду противоопухолевой активности и антипролиферативного действия. Недавно нами была синтезирована серия *N,N'*-дизамещенных

пергидрогексаазадибензотетраценов с противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении клеточной линии гистиоцитарной лимфомы человека U937. В связи с этим наши эксперименты были направлены на выяснение возможности селективного синтеза новых потенциально биологически активных представителей пергидротетраценового ряда.

Каталитической гетероциклизацией исходного «строительного блока» – 1,6,7,12-тетраазапергидротетрацена, полученного *in situ* из (\pm)-*транс*-1,2-диаминоциклогексана и глиоксаля, с формальдегидом и первичными (гет)ариламинами синтезированы новые полиазаполициклы пергидротетраценового ряда.



Цитотоксичность синтезированных соединений оценивали на линиях раковых клеток (HepG2, HTC116, SH-SY5Y, MCF-7, A549, Jurkat, THP-1) и условно нормальных клеток человека (HEK293) методом МТТ-теста. Пергидротетрацены с 3-метоксифенильным и 4-нитрофенильным заместителями проявляли умеренную цитотоксичность в отношении условно нормальных клеток. Пергидротетрацен с пиридиновым заместителем оказался наиболее активным в данной серии соединений, поскольку ингибировал жизнеспособность раковых клеток при значениях IC₅₀ от 25 до 52 μM в зависимости от тестируемой клеточной линии.

Влияние пергидрогексаазадибензотетрацена 1h на жизнеспособность раковых клеток in vitro

	HEK293	HepG2	HTC-116	SH-SY5Y	MCF-7	A-549	Jurkat	THP-1
	IC ₅₀ /μM							
1h	30.83±0.18	52.11±0.77	44.77±0.09	37.90±0.49	25.01±0.17	44.16±0.03	32.19±0.49	34.07±0.24
фтор-урацил	6.32 ± 0.71	3.86±0.7	2.38±0.9	1.16±0.3	1.0±0.04	0.28±0.02	0.67±0.10	4.3±0.8

Руководитель работы: к.х.н., с.н.с. Рахимова Е.Б., исполнитель: к.х.н., м.н.с. Кирсанов В.Ю., соисполнитель: д.б.н. Вахитова Ю.В.

Публикация:

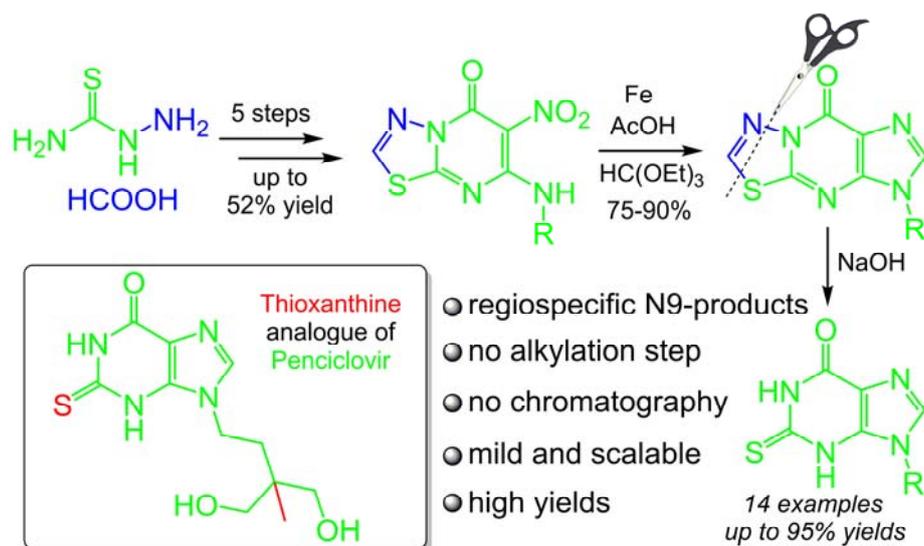
Elena B. Rakhimova et al. *Mendeleev Commun.*, 2023, 33, in press.

Региоспецифичный метод синтеза нового класса аналогов природных нуклеозидов – N9-алкилированных тиоксантинов

*Уральский федеральный университет
имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)*

Структурные аналоги природных нуклеозидов являются привилегированной группой гетероциклов в медицинской химии и рассматриваются как соединения с противовирусным, противоопухолевым, противогрибковым, противомикробным эффектом. Некоторые соединения, содержащие в качестве нуклеобазы пуриновый скаффолд, являются зарегистрированными лекарственными средствами, например, Ацикловир, Фамцикловир, Ганцикловир и др. Ключевой синтетической стадией при получении подобных гетероциклов является введение псевдорибозидного фрагмента в N9-положение гетероциклической системы с помощью реакции алкилирования/рибозилирования. Прототропная таутомерия, характерная для пуринов, приводит к тому, что в результате данных процессов всегда образуется побочный N7-региоизомер. Хроматографическое разделение N7- и N9-изомеров является значительным недостатком классических схем синтеза аналогов природных нуклеозидов. Вследствие этого в научной литературе было уделено много внимания вопросам поиска региоселективных методов, однако так и не было найдено региоспецифичных способов синтеза N9-замещенных пуринов.

Нами была предложена оригинальная схема региоспецифичного метода получения нового класса аналогов природных нуклеозидов тиоксантинового ряда, основанная на деструктивной методологии органического синтеза. В рамках проделанной работы продемонстрировано, что с использованием доступных исходных реагентов, муравьиной кислоты и тиосемикарбазида, можно синтезировать ранее не изученные 5-алкилтиадиазоло[3,2-*a*]пурин-8-оны в шесть стадий с общим выходом 40–45%.



Было обнаружено, что в полученных трициклических производных происходит разрушение тиадиазольного фрагмента в щелочных условиях. Нами был изучен механизм данного превращения и показано, что при использовании слабых оснований можно выделить промежуточные тионитрилы, в то время как действие сильных оснований ($pK_b \leq 7.66$) приводит к разрушению тиадиазольного цикла до сульфгидрильной группы. С помощью оптимизированных условий реакции с высокими выходами (60–95%) был синтезирован ряд представителей нового класса аналогов природных нуклеозидов – *N9*-алкилированных тиоксантинов. Особо стоит подчеркнуть, что разработанным нами методом удалось синтезировать тиоксантиновый аналог зарегистрированного противовирусного лекарственного средства Пенцикловира.

Руководитель работы – член-корр. РАН В.Л. Русинов, исполнители – д.х.н. Е.Н. Уломский, к.х.н. К.В. Саватеев, к.х.н. В.В. Федотов.

Синтез и антиокислительные свойства новых полициклов с тетрагидрохинолиновым и хромановым фрагментами

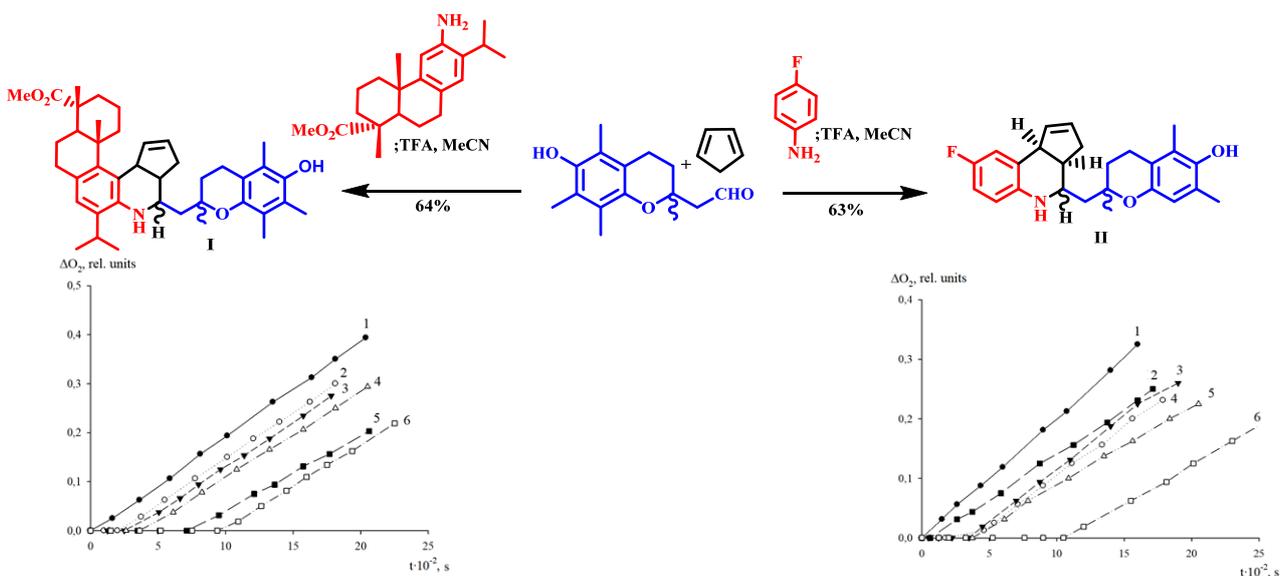
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Реализован эффективный стереоселективный метод синтеза новых гибридных соединений, содержащих фармакофорные фрагменты C2-аналога витамина Е и тетрагидрохинолина, при участии в однореакторной циклоконденсации ариламинов, 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ила и циклопентадиена. Впервые изучены их антиокислительные свойства на кинетической модельной реакции инициированного азоизобутиронитрилом окисления 1,4-диоксана. Наличие

периодов индукции даже при минорных концентрациях вводимых добавок антиоксидантов указывает на обрыв цепи окисления преимущественно на пероксильных радикалах, генерируемых из субстрата окисления, и дает основание отнести исследуемые вещества к сильным антиоксидантам.

С помощью стратегии QSPR, реализованной в программе GUSAR-2019, установлена количественная зависимость «структура–антиоксидантная активность» для 148 органических соединений различных классов: природных фенолов, пиранов, хроманов, ди- и тритерпенов, экдистероидов, адекватно согласующаяся с данными кинетических экспериментов. На основании шести консенсусных моделей QSPR, продемонстрировавших удовлетворительную прогностическую точность в предсказательных параметрах для структур тестовой выборки и анализа данных кинетических экспериментов для синтезированных соединений I и II, установлена антиокислительная способность, опосредованная наличием

хроманильного фрагмента в результате ковалентного связывания трех молекул: исходного ариламина, 6-гидрокси-2,5,7,8-тетраметилхроман-2-ила и циклопентадиена.



Typical kinetic curves of oxygen uptake during oxidation of 1,4-dioxane in the absence and in presence of (I or II) taken in concentrations, mol/l: $0.44 \cdot 10^{-6}$ (2); $1.24 \cdot 10^{-6}$ (3); $1.88 \cdot 10^{-6}$ (4); $2.50 \cdot 10^{-6}$ (5); $3.13 \cdot 10^{-6}$ (6). $T = 348\text{K}$, $V_i = 1 \times 10^{-7} \text{ M/s}$.

Авторы: д.х.н., Л.В. Парфенова, к.х.н., доцент Р.Г. Савченко, Р.М. Лиманцева. Д.х.н., проф. В.Р. Хайруллина

Публикации:

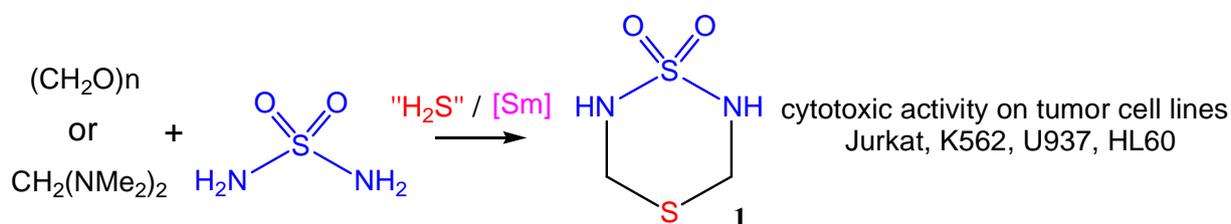
1. Р.Г. Савченко, Р.М. Лиманцева, И.В. Сафарова, Г.М. Шарипова, Е.С. Мещерякова, А.Г. Толстикова, В.Н. Одинокоев // ЖОрХ. – 2022. – Т. 58 – № 2. – С. 188-199.

2. V, Khairullina, Yu. Martynova, Irina Safarova, G. Sharipova, A. Gerchikov, R. Li-mantseva, R.Savchenko// *Molecules* 2022, 27(19), 6511; <https://doi.org/10.3390/molecules27196511>.

Первый пример синтеза 1,4,2,6-дитиадiazинан-1,1-диоксида и его цитотоксическая активность

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)

Впервые изучена мультикомпонентная реакция сульфамида с различными метилирующими агентами (параформальдегид, бис-(N,N-диметиламино)метан), сероводородом и его натриевыми солями, приводящая к 1,4,2,6-дитиадiazинан-1,1-диоксиду.



Обнаружено, что 1,4,2,6-дитиадiazинан-1,1-диоксид (**1**) в концентрациях 0.78–1.74 μM проявил цитотоксическую активность на примере суспензионных клеточных линий Jurkat, K562, U937 и HL60 (таблица), причем его активность на порядок выше активности исходного сульфамида.

Изучение индукции апоптоза, вызванной обработкой клеток Т-лимфобластной лейкемии человека **1**, с применением проточной цитометрии показало, что гибель опухолевых клеток происходит по апоптотическому пути через последовательное прохождение клетками фаз раннего и позднего апоптоза (рис. 1). На гистограммах, отображающих фазы клеточного цикла при инкубации клеток линии Jurkat, обработанных соединением **1** при концентрации, равной IC_{50} , наблюдается выраженный подъем гиподиплоидной популяции клеток (фаза sub-G1) по сравнению с контролем, что является дополнительным подтверждением апоптотического пути гибели клеток. Также подъем S-фазы и вырожденная фаза G2 свидетельствуют о нарушении процесса синтеза белков и ДНК, что в свою очередь, значительно снижает деление опухолевых клеток (рис. 2).

Compound	Jurkat (IC ₅₀ , μM)	K562 (IC ₅₀ , μM)	U937 (IC ₅₀ , μM)	HL60 (IC ₅₀ , μM)
1	1.34±0.12	0.98±0.09	0.94±0.08	0.78±0.07
Сульфамид	24.58±1.96	16.87±1.51	14.73±1.29	10.37±1.18

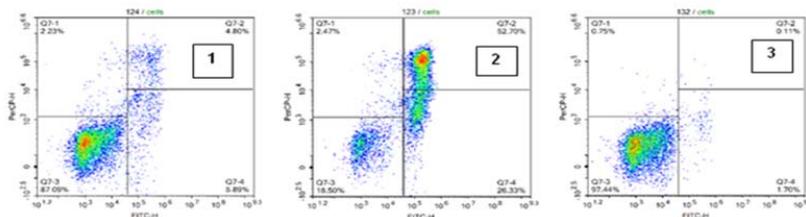
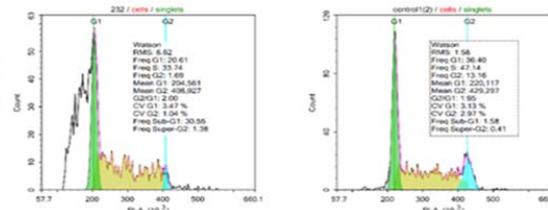


Рисунок 2.

Фазы клеточного цикла при инкубации клеток линии Jurkat, обработанных соединением **1** при концентрации равной IC₅₀. (1) 1.5 μM. Контроль (2). Время инкубации опухолевых клеток с соединением **1** - 24 часа.

Рисунок 1.

Плоты цитофлуориметрического анализа апоптоз-индуцирующей активности соединения **1** при различных концентрациях на опухолевой клеточной линии Jurkat: 0.5 μM (1), 1.5 μM (2) Контроль (3). Время инкубации опухолевых клеток с соединением **1** - 24 часа.



Руководители работы – д.х.н., проф. А.Г. Ибрагимов, Л.У. Джемилева, исполнитель – к.х.н. Р.Р. Хайруллина.

Конъюгаты полиэдрических гидридов бора с куркумином и их биологические свойства

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (г. Москва)

В настоящее время большой интерес представляют лекарственные препараты на основе модифицированных куркуминов, поскольку этот класс соединений обладает широким спектром биологической активности, а именно, противовоспалительной, антимикробной, противогрибковой, противоопухолевой. Весьма перспективными в этом отношении представляются борсодержащие производные куркумина.

С целью разработки новых эффективных нетоксичных препаратов для борнейтронозахватной терапии рака (БНЗТ) выдвинута идея по синтезу борсодержащих молекул на основе куркумина. Для реализации поставленной задачи проведена реакция нуклеофильного раскрытия циклических оксониевых производных бис(дикарболлида) кобальта ОН-группой куркумина в присутствии K₂CO₃ и получены борсодержащие конъюгаты куркумина с бис(дикарболлидом) кобальта с одним и двумя борными кластерами (Схема 1). Все соединения не обладают заметной цитотоксичностью. На основании собственной флуоресценции путем инкубирования клеток аденокарциномы толстой кишки человека НСТ116

исследовано внутриклеточное накопление соединений. Наилучший результат накопления показал моноконъюгат диоксанового производного бис(дикарболида) кобальта с куркумином, в связи с чем он является весьма перспективным для дальнейших биологических исследований в качестве потенциального агента для БНЗТ.

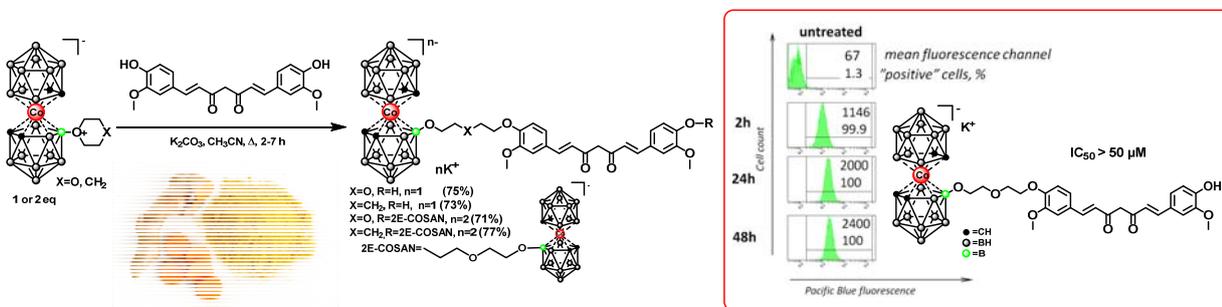


Схема 1

Другим направлением работы было получение борсодержащих производных, обладающих антибактериальными свойствами. Так, по CuI-катализируемой реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения алкинил куркумина с азидами на основе бис(дикарболида) кобальта и *клозо*-додекаборатного аниона в присутствии DIPEA и CuI синтезированы новые борсодержащие конъюгаты куркумина, содержащие триазольный фрагмент в спейсере (Схема 2). Исследование антимикробной активности полученных производных показало, что все борсодержащие конъюгаты оказались активными в отношении грамположительных бактерий. Конъюгат пиранового производного бис(дикарболида) кобальта с куркумином показал активность для грамположительных бактерий *A. fumigatus* выше, чем у самого куркумина.

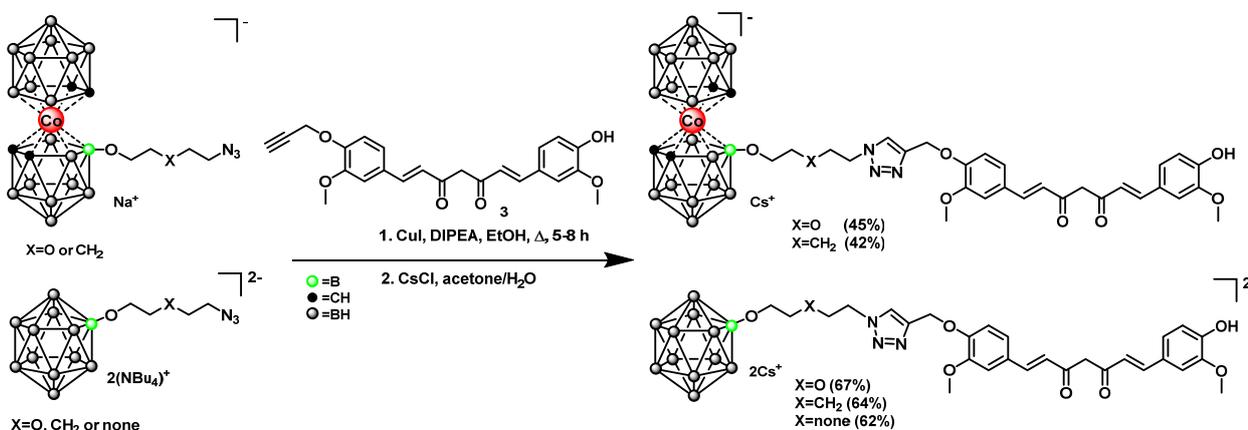


Схема 2

Руководители работы: д.х.н., проф. Брегадзе В.И., к.х.н. Друзина А.А.; исполнители: н.с. Жидкова О.Б., асп. Дударова Н.В., ст. Некрасова Н.А.

Соисполнители:

1. Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе
2. Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина

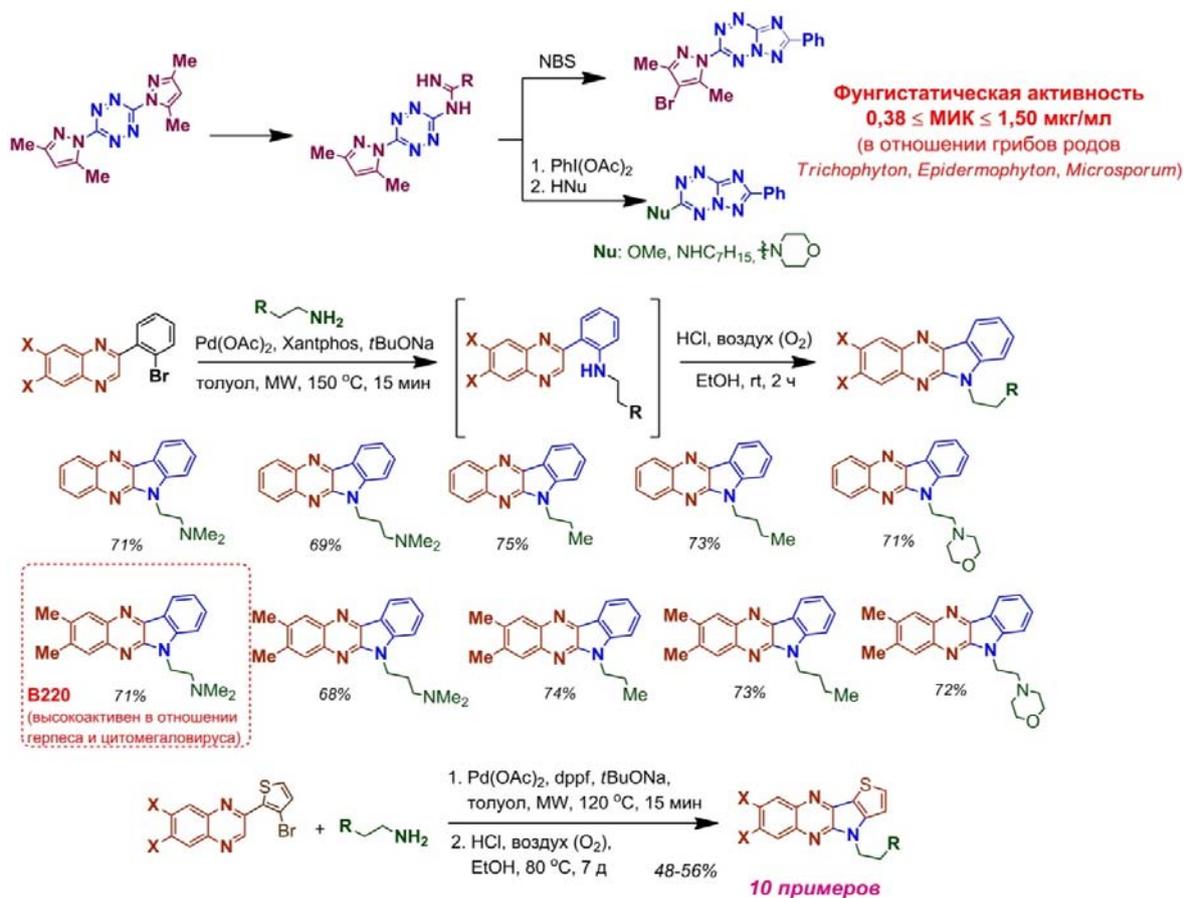
Публикации:

1. Dezhenkova L.G., Druzina A.A., Volodina Y.L., Dudarova N.V., Nekrasova N.A., Zhidkova O.B., Grin M.A., Bregadze V.I. *Molecules*, **2022**, 27 (14), 4658. DOI: 10.3390/molecules27144658
2. Druzina A.A., Grammatikova N.E., Zhidkova O.B., Nekrasova N.A., Dudarova N.V., Kosenko I.D., Grin M.A., Bregadze V.I. *Molecules*, **2022**, 27 (9), 2920. DOI: 10.3390/molecules27092920

**Синтез новых производных азагетероциклов для лечения
грибковых и вирусных инфекций**

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Разработаны методы синтеза новых биоактивных производных полиазотсодержащих гетероциклов. Взаимодействием 3,6-дизамещенных [1,2,4,5]тетразинов с окислителями, а также алифатическими спиртами и аминами получены новые производные [1,2,4]триазоло-[1,5-*b*][1,2,4,5]тетразина, среди которых обнаружены соединения, высоко активные в отношении возбудителей грибковых заболеваний кожи, волос и ногтей. Подбор условий кросс-сочетания по Бухвальду–Хартвигу и реакции окислительной циклизации позволил с хорошими выходами получить противовирусный агент В-220, ряд родственных производных 6*H*-индоло[2,3-*b*]хиноксалина, а также тиофенсодержащих аналогов. Среди соединений данной группы впервые обнаружены производные, активные в отношении микобактерий туберкулеза.



Синтез новых азолоаннелированных производных [1,2,4,5]тетразина и хиноксалина.
Beilstein Journal of Organic Chemistry, 18 (2022), 243-250.
ChemistrySelect, 7 (2022), e202200497.

Руководители: г.н.с., зав. лабораторией гетероциклических соединений, академик РАН Чарушин В.Н., заведующий лабораторией координационных соединений, академик РАН Чупахин О.Н.

Отв. исполнители: д.х.н., проф. РАН Вербицкий Е.В., в.н.с., к.х.н. Русинов Г.Л.

Исполнители: м.н.с. Коротина А.В., к.х.н. Ишметова Р.И., к.х.н. Толщина С.Г., м.н.с. Игнатенко Н.К., м.н.с. Садыхов Г.А.-о., м.н.с. Беляев Д.В.

Программа ФНИ ГАН на 2021–2030 гг., направление № 1.4.5. Фундаментальные физико-химические исследования механизмов физиологических процессов и создание на их основе фармакологических веществ и лекарственных форм для лечения и профилактики социально значимых заболеваний.

Крупный научный проект Министерства науки и высшего образования РФ № 075-15-2020-777 «Медицинская химия в создании лекарств нового поколения для лечения социально-значимых заболеваний». Рук. академик РАН В.Н. Чарушин (гос. рег. № АААА-А20-120102790021-5).

III. Новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики

III.1. Новые системы доставки лекарственных средств

Наносомальная лекарственная форма оксалиплатина для лечения колоректального рака

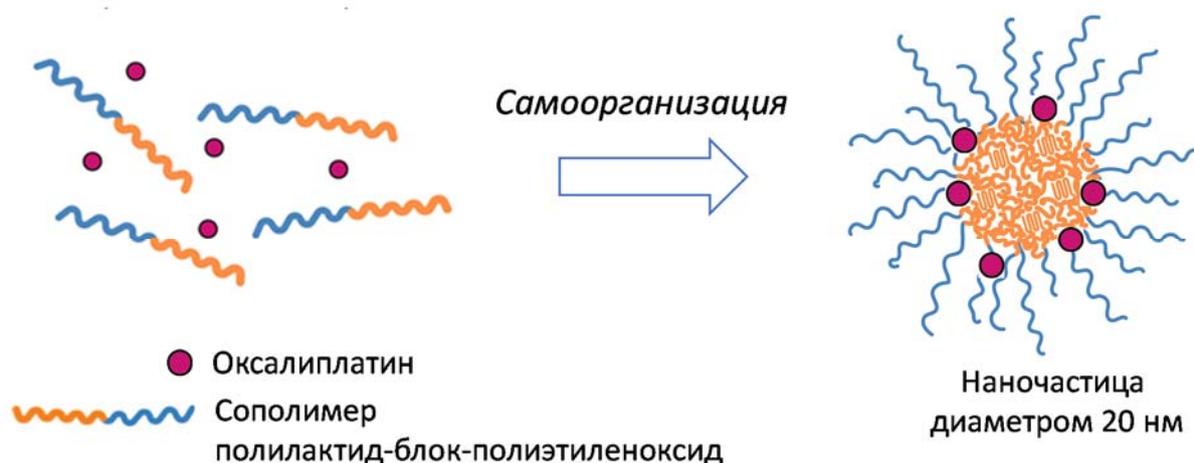
*Институт синтетических полимерных материалов им. Н. С. Ениколопова
Российской академии наук*

Противораковый агент оксалиплатин широко используется для лечения колоректального рака, однако в свободной форме он характеризуется рядом недостатков: неселективное действие, нейротоксичность и др. Для повышения эффективности и снижения токсичности оксалиплатина была разработана его наносомальная форма на основе биоразлагаемых полимерных частиц-носителей диаметром около 20 нм. Наночастицы формировались путем самоорганизации амфифильных блок-сополимеров полилактид–полиэтиленоксид линейной и звездообразной архитектуры с различной длиной гидрофобного блока. В зависимости от этих параметров наночастицы демонстрировали гидродинамический диаметр в диапазоне от 12 до 100 нм и выше. Для создания лекарственной формы были выбраны наиболее стабильные наночастицы сферической морфологии, не изменяющие своих характеристик после лиофилизации и ресуспендирования. Степень загрузки оксалиплатина в наночастицы составила 4–5%, а эффективность загрузки 85–95%. Методом малоуглового рентгеновского рассеяния было установлено, что наночастицы обладают структурой ядро-оболочка, а лекарственный агент концентрируется на границе гидрофобного ядра и гидрофильной короны.

Руководитель работы – профессор, член-корр., д.х.н. С.Н. Чвалун; исполнители – к.ф.-м.н. Н.Г. Седуш, к.х.н. Е.В. Кузнецова, к.х.н. А.И. Кулебякина, Ю.А. Пучкова, А.А. Пучков (Институт синтетических полимерных материалов РАН, совместно с НИЦ «Курчатовский институт»).

Публикации:

[1] Razuvaeva E., Sedush N., Shirokova E., Moskvichev S., Streltsov D., Chvalun S. Effect of preparation conditions on the size of nanoparticles based on poly(D,L-lactide-co-glycolide) synthesized with bismuth subsalicylate // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects, 648, 129198. 2022.



Новые формы препарата Перхлозон® для инъекций и ингаляций

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

Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН

Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН

Туберкулез является одной из 10 ведущих причин смерти в мире. В настоящее время борьба с туберкулезом еще более осложняется резистентностью возбудителей этой болезни к противотуберкулезным препаратам. Соответственно разработка новых средств защиты человека от этой патологии становится все более актуальной.

В Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского (ИрИХ СО РАН) под руководством академика Б.А. Трофимова и д.х.н., профессора С.В. Амосовой создан новый высокоэффективный противотуберкулезный препарат Перхлозон®, активный к полирезистентным штаммам туберкулеза. Разработан высокоэффективный однореакторный экологичный способ получения препарата Перхлозон® (патент № 2476426).

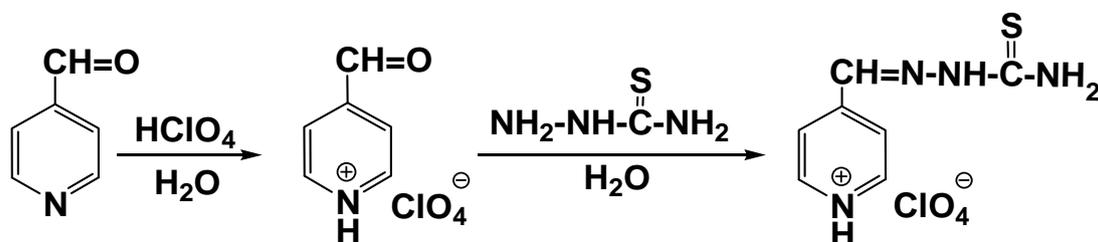


Схема синтеза препарата Перхлозон

Препарат Перхлозон® обладает высокой туберкулоостатической активностью к микобактериям туберкулеза, устойчивым к действию стандартных противотуберкулезных препаратов – изониазида, стрептомицина, пиразинамида, этамбутола и др. Организовано промышленное производство препарата Перхлозон® на АО «Фармасинтез» г. Иркутск. В ИрИХ СО РАН в настоящее время проводятся исследования по синтезу аналогов и производных препарата Перхлозон® и изучению их антитуберкулезной активности.

Препарат Перхлозон® (тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат) включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2022 год для лечения туберкулеза с множественной устойчивостью (распоряжение Правительства РФ № 3781-р от 23.12.2021 г.).

До недавнего времени препарат Перхлозон® был доступен только в пероральной лекарственной форме, хотя инъекционные формы и растворы для ингаляций могут быть лучшей альтернативой, обеспечивая более высокую биодоступность. В институте химической кинетики и горения СО РАН (Академик РАН В.В. Болдырев, д.х.н., профессор Е.В. Болдырева) разработаны новые лекарственные формы препарата Перхлозон®, которые отличаются комплексом новых полезных свойств, в том числе повышенной растворимостью. Для получения таких форм, содержащих микро- и наночастицы, фармацевтическая субстанция приготовлена в виде дисперсий с маннитом в качестве соединения-носителя. Полученные формы фармацевтической субстанции препарата Перхлозон® могут быть использованы в виде инъекций и ингаляций.

Руководители работы – академик РАН Трофимов Б.А., Академик РАН В.В. Болдырев, д.х.н., профессор Е.В. Болдырева; исполнители: д.х.н., проф. Амосова С.В., д.х.н., проф. Потапов В.А.

III.2. Нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики

Синтез и противогриппозная активность (со)полимеров винилфосфоновой кислоты

НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург)
ФГБУН Институт высокомолекулярных соединений РАН
(г. Санкт-Петербург)

С целью разработки новых высокоэффективных и нетоксичных противогриппозных препаратов осуществлен синтез ранее не описанных сополимеров винилфосфоновой кислоты (ВФК) с 2-деокси-2-метакриламида-*D*-глюкозой (МАГ), 4-акрилоилморфолином (4-АМ), акриламидом (АА) (рис. 1) различного состава и молекулярной массы и оценена их противовирусная активность в отношении вируса гриппа в экспериментах на клеточной культуре и на модели гриппозной пневмонии у лабораторных животных.

Найдено, что оптимальными противовирусными характеристиками обладает сополимер ВФК с 4-АМ (56 : 44 мол.%) с молекулярной массой 33 000 (полимер А). Полимер проявлял вирусингибирующие свойства с $IC_{50} = 1$ мкг/мл, обладал низкой цитотоксичностью и индексом селективности 302. Профилактическое интраназальное применение полимера А на модели гриппозной пневмонии у мышей полностью предотвращало специфическую смертность при гибели 90% животных в группе плацебо (рис. 2).

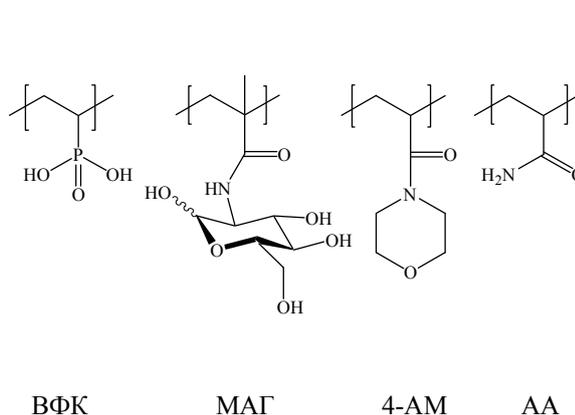


Рисунок 1

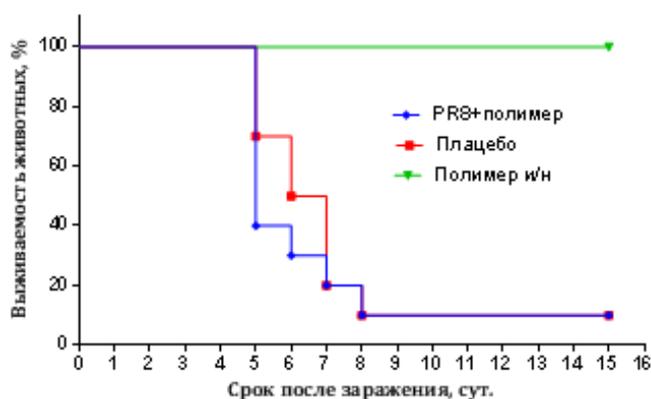


Рисунок 2

Рисунок 2. Кривые выживаемости Каплана-Мейера в ходе гриппозной пневмонии у мышей, вызванной вирусом гриппа A/Puerto Rico (H1N1) в условиях применения поли-

мера А. PR8+ полимер – животные заражены вирусом, предварительно инкубированным с полимером (300 мкг/мл) в течение 1 ч. Плацебо – животные получали интраназально физиологический раствор. Полимер и/н – животные получали интраназально раствор полимера А.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком противовирусном потенциале полимерных соединений на основе винилфосфоновой кислоты.

Руководитель работы – член-корр. РАН Е.Ф. Панарин, ответственные исполнители – д.б.н. В.В. Зарубаев, к.х.н. О.В. Назарова, исполнители – Е.В. Бучков, к.х.н. Ю.И. Золотова.

Публикации:

В.В. Зарубаев, Е.В. Бучков, О.В. Назарова, Ю.И. Золотова, Е.Ф. Панарин. Синтез и противогриппозная активность (co)полимеров винилфосфоновой кислоты / ДАН. Науки о жизни. – 2022. – Т. 506. – С. 77-80. DOI: 10.31857/S2686738922050328.

Гемосовместимый полимерный антиоксидант катионной природы на основе крахмала

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)

Распространённые подходы в области профилактики и терапии сердечно-сосудистых заболеваний с использованием в качестве антиоксидантов малых молекул проявляют не достаточную эффективность. Перспективная альтернатива – полимерные антиоксиданты с возможностью внутривенного введения обладают удлинённым временем циркуляции, регулируемым гидрофильно-гидрофобным балансом, возможностью создания локальных концентраций. Эти соединения представляют практический интерес и как лекарственные средства для лечения социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний и как средства для купирования негативных последствий острых кровопотерь.

Новый полимерный антиоксидант катионной природы (Катион-ПА, рис.1) синтезирован на основе модифицированного крахмала, содержащего триметиламинопропильные остатки (фрагмент I) методом ковалентного присоединения полусинтетических терпенофенольных фрагментов (фрагмент II). С использованием методов *in vitro/in vivo* выявлена значительная мембранопротекторная и антиоксидантная активность полученного соединения. Показана способность Катион-ПА к защите компонентов крови в условиях острого окислительного стресса; способность снижать накопление в них вторичных продуктов перекис-

ного окисления липидов (рис. 2) и окисление нативного гемоглобина. Установлено, что синтезированные полимерные антиоксиданты обладают высокой гемосовместимостью *in vitro* и не влияют на коагуляцию плазмы *in vivo* (рис. 3).

Рис. 1. Катионный ПА – катионный крахмал, модифицированный терпенофенольными фрагментами

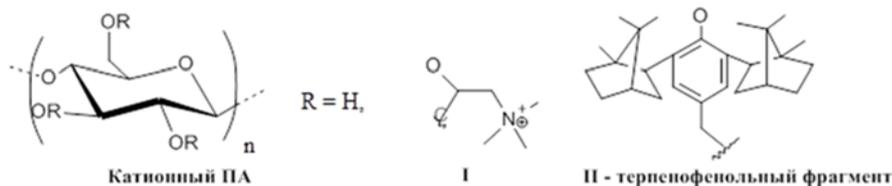
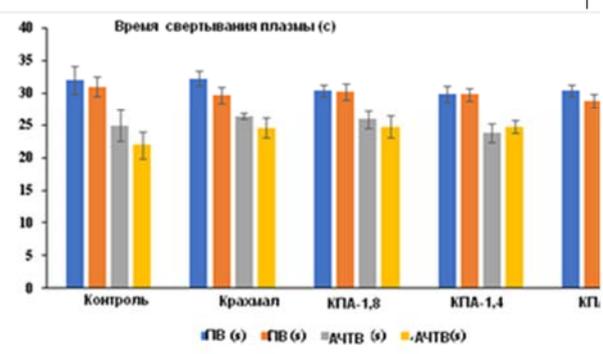
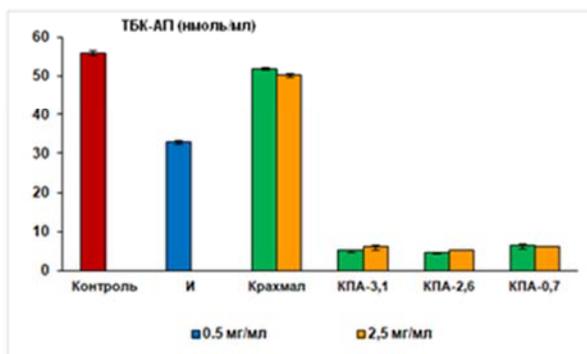


Рис. 2. Влияние Катион-ПА на содержание вторичных продуктов перекисного окисления липидов (ТБК-АП). Контроль (без тест-соединений). И – интактный образец (без инициированного окисления).

Рис. 3. Время свертывания плазмы до и через 15 мин после внутривенного введения Катион-ПА морским свинкам: 2 мг/мл (n=6-7). ПВ - тест протромбиновое время, АЧТВ - тест активированное частичное тромбопластиновое время.



Водные растворы Катион-ПА обладают эффектом реопексии; наблюдается снижение влияния межмолекулярного отталкивания положительно заряженных макромолекул и увеличение преобладания сил гидрофобного взаимодействия, что приводит к увеличению внутри- и межмолекулярных связей с участием гидрофобных фрагментов.

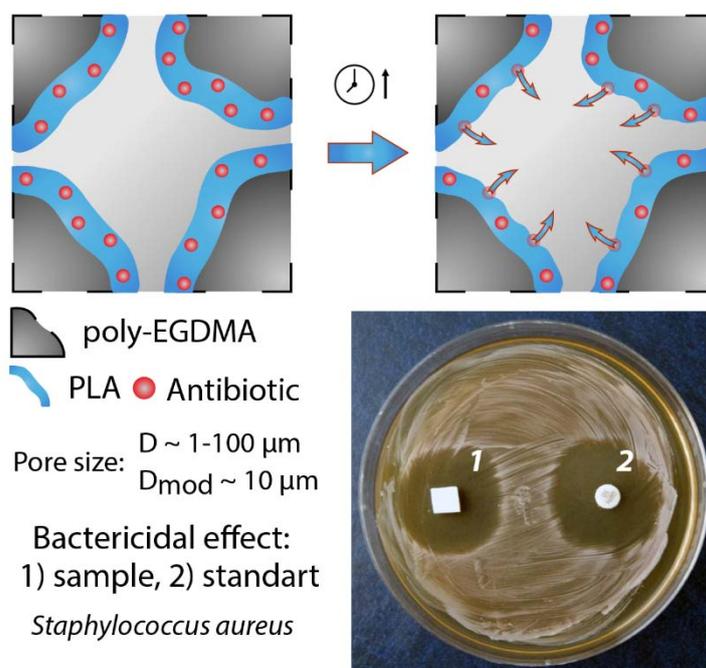
Работа выполнена совместно с Институтом биологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук (мембранопротекторная и антиоксидантная активность соединений) и ФГБУ «Национальный научный центр гематологии», г. Москва (гемосовместимость полимерных антиоксидантов).

Руководители работы – к.х.н. Е.В. Удоратина, академик РАН, д.х.н. А.В. Кучин, ответственный исполнитель – к.х.н. М.А. Торлопов.

Пористые полимерные скаффолды на основе сшитого поли(этиленгликольдиметакрилата) и полилактида: получение, инкапсуляция антибиотиков и исследования *in vitro*

*Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (ИМХ РАН)
«Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации*

Впервые получены пористые полимерные материалы на основе поли(этиленгликольдиметакрилата) (поли-ЭГДМА) и антибиотикосодержащего полилактида (PLA). Пористые монолиты поли-ЭГДМА с системой открытых взаимосвязанных пор синтезированы путем индуцированной видимым светом радикальной полимеризации диметакрилата этиленгликоля (ЭГДМА) в присутствии 70 мас.% порообразующего агента (1-бутанол, 1-гексанол, 1-октанол, циклогексанол). Пористость полученных полимеров составляет 75–78%, а средний размер пор меняется от 0,5 мкм (циклогексанол) до 12 мкм (1-бутанол). Полимерная матрица на основе бутанола-1 отличается наличием пор размером от 1 до 100 мкм. Поверхность пор матриц поли-ЭГДМА была покрыта поли-D,L-лактидом, что позволило в несколько раз увеличить прочностные характеристики материала, а наличие в PLA антибиотика обеспечило высокую и постоянную антибактериальную активность гибридного полимерного материала в течение 7 дней. Нетоксичность всех исследованных пористых матриц делает их перспективными для клинических испытаний в качестве остеопластических материалов.



Руководители работы – академик РАН И.Л. Федюшкин. Ответственные исполнители: от ИМХ РАН – д.х.н. С.А. Чесноков, Р.С. Ковылин; от «ПИМУ» Минздрава России – к.м.н. М.Н. Егорихина, к.м.н. Д.Я. Алейник.

Функционализация остеопластического кальцийфосфатного материала цисплатином и бисфосфонатом

*Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России
(г. Москва)*

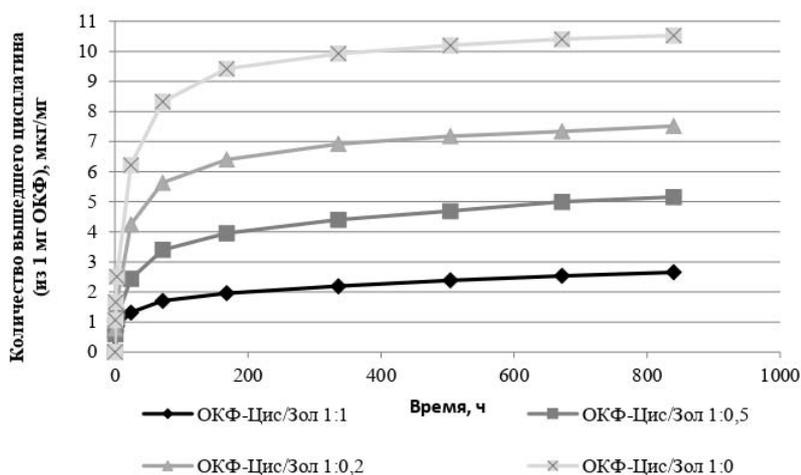
*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова
Российской академии наук (г. Москва)*

Разработан новый метод функционализации октакальциевой (ОКФ) керамики цисплатином (Цис) в сочетании с золедроновой кислотой (Зол), с целью создания остеопластического материала с пролонгированным противоопухолевым действием для реконструкции костных дефектов в онкологии.

В основе работы стояла задача создания костнозамещающих имплантатов для использования как самостоятельно, так и в аддитивных технологиях формирования композиционных скэффолдов, обладающих наравне с остеокондуктивными и остеоиндуктивными потенциями – противоопухолевыми свойствами. В качестве депо лекарственных препаратов использованы пористые гранулы октакальциевого фосфата (ОКФ), предшественника биологического гидроксиапатита в процессах биоминерализации. По сравнению с известными керамическими материалами, ОКФ обладает более высокой скоростью резорбции в организме, что обеспечивает лучшую согласованность процессов образования костной ткани и растворения материала имплантата. Высокоразвитая поверхность керамических гранул обеспечивает высокие адсорбционные свойства материала за счет взаимосвязанной пористости и анизотропии строения кристаллов ОКФ.

Функционализацию осуществляли путем адсорбции водного раствора Цис на поверхность гранулированной ОКФ-керамики в присутствии в исходном растворе золедроновой кислоты (Зол) в различных концентрациях. Показано, что эффективность инкорпорации Цис в ОКФ имела обратную зависимость от содержания Зол в исходном растворе. Использование способа инкорпорации Цис совместно с Зол с различным их соотношением дает возможность контролиро-

вать скорость и длительность высвобождения цитостатика из функционализованного материала. При этом сила связывания Зол с ОКФ значительно превышает таковую у Цис, что отражается на его крайне низком выходе из материала. Эти факты позволяют рассматривать золедроновую кислоту в качестве линкера для присоединения цисплатина к поверхности ОКФ, обеспечивающего прочность связывания и его более длительное высвобождение.



Динамика выхода цисплатина из функционализованного ОКФ при инкорпорации с использованием растворов с различным содержанием Зол

Руководители работы – д.б.н. Сергеева Н.С. (МНИОИ им. П.А. Герцена), член-корр. РАН, д.т.н. Комлев В.С. (ИМЕТ РАН им. А.А. Байкова), исполнители – к.б.н. Кувшинова Е.А. (МНИОИ им. П.А. Герцена), к.т.н. Петракова Н.В. (ИМЕТ РАН им. А.А. Байкова).

Публикации:

1. Патент РФ 2765465 С2, 31.01.2022. Заявка № 2021112315 от 28.04.2021. Способ функционализации кальцийфосфатного материала препаратом цисплатина в водном растворе Кувшинова Е.А., Шанский Я.Д., Петракова Н.В., Никитина Ю.О., Свиридова И.К., Комлев В.С., Сергеева Н.С., Каприн А.Д.

Люминесцентные церийсодержащие материалы для регенерации костной ткани и восстановления зубной эмали

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук
(г. Москва)*

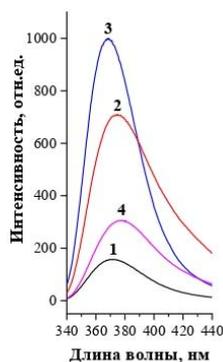
Получены кальцийфосфатные порошки и керамические материалы, обладающие антибактериальными и люминесцентными свойствами. В качестве функционального люминесцирующего агента использовали ионы церия, которые были включены кристаллическую решетку матрицы посредством гетеровалентного катионного замещения ионов кальция на ионы церия. Продемонстрирована цитосовместимость полученных материалов, активность против различных штаммов бактерий, низкая скорость высвобождения ионов церия из биоактивного материала в модельной среде и уровень люминесцентных свойств, обеспечивающих применимость методов оптической томографии или компьютерной рентгеновской томографии для эффективной визуализации процессов восстановления зубной эмали или дефектов костной ткани.

Разработанные порошковые материалы предназначены для изготовления имплантатов с различной степенью биодеградации для постоянного или временного заполнения дефектов костной ткани в областях, не подвергающихся биомеханической нагрузке; для нанесения покрытий на металлические имплантаты, использующиеся в областях с повышенными механическими нагрузками; в качестве исходного порошкового материала в составе стоматологических паст/гелей/суспензий для реминерализации зубной эмали и заполнения ее микродефектов.

Руководители работы – член-корр. РАН, д.т.н. Комлев В.С., член-корр. РАН, д.т.н. Баринов С.М., исполнитель – к.т.н. Петракова Н.В.

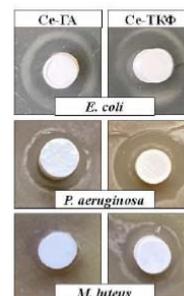
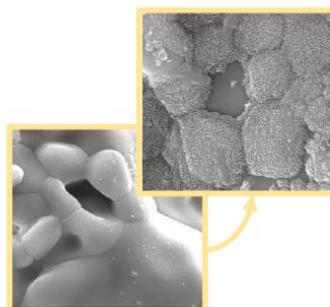
Публикации:

1. Патент на изобретение № 2779453 С1, 07.09.2022. Заявка № 2021136552 от 10.12.2021. Никитина Ю.О., Петракова Н.В., Козюхин С.А., Комлев В.С., Баринов С.М. Способ получения люминесцентного ортофосфата кальция, активированного церием.

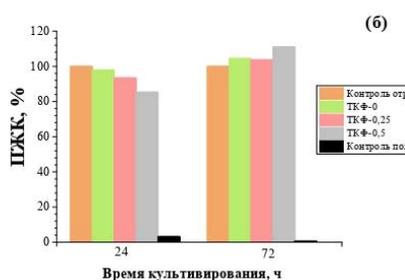
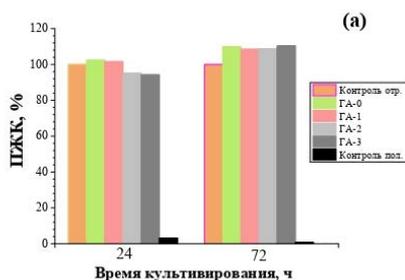


Спектры люминесценции церийсодержащих материалов в зависимости от концентрации церия, мас. %: 1 – 0, 2 – 0.1, 3 – 0.25, 4 – 0.45.

Образование нового биоактивного слоя на поверхности керамики в модельном растворе после выдержки в течение 56 сут.: демонстрация биоактивности материала



Антибактериальная активность материалов, оцененная диско-диффузионным методом, на примере штаммов *E. Coli*, *P. Aeruginosa*, *M. Luteus* (Ce-GA – церийсодержащий гидроксипатит, Ce-TKФ – церийсодержащий трикальцийфосфат)



Величина ПЖК (пула жизнеспособности клеток) культуры клеток остеосаркомы человека MG-63 при культивировании в присутствии вытяжек из керамических образцов: (а) Ce-GA; (б) Ce-TKФ

Новые криогенно-структурированные биополимерные материалы для клеточных технологий и тканевой инженерии

Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

Специалистами Лаборатории криохимии (био)полимеров ИНЭОС РАН в сотрудничестве с учеными Национального медицинского исследовательского центра трансплантологии и искусственных органов им. В.И. Шумакова МЗ РФ разработан, изучен и протестирован в биологических экспериментах *in vitro*, а также *in vivo*, ряд новых, ранее неизвестных биополимерных материалов, предназначенных для использования в качестве носителей клеток в клеточно-инженерных и/или тканеинженерных конструкциях. Эти материалы представляют собой губчатые макропористые криоструктураты на основе либо содержащего белковые и полисахаридные компоненты уксуснокислого экстракта ткани животного, исключая человека, либо желатина. Благодаря своей широкопористой структуре и составу, приближающемуся к составу межклеточного матрикса, и, как следствие, высокой биосовместимости, эти материалы эффективно обеспе-

чивает для клеток микроокружение, благоприятное для их роста и функционирования. Разработана удобная, экологичная и экономичная схема получения таких материалов. Подтверждающие указанные характеристики новых материалов результаты были получены в экспериментах по культивированию мезенхимальных стромальных клеток и печеночных клеток линии HepG2. В настоящее время проводятся *in vivo* исследования (на лабораторных животных) биоинженерных конструкций, где новый материал используется в качестве носителя соответствующих клеток, в аспекте выяснения возможностей применения подобных биоконструкций для восстановления повреждений органов и тканей как отдельно, так и в составе длительно функционирующих высокоэффективных биомедицинских продуктов и затем создания искусственных органов. Также выполняются исследования, направленные на расширение круга клеток, которые могут культивироваться с использованием разработанных материалов, в частности клеток линии HeraRG, первичных гепатоцитов человека и свиньи.

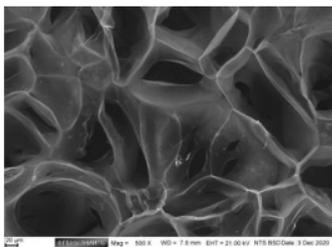
Специалисты биомедицинских дисциплин считают, что такие криогенно-структурированные биополимерные носители перспективны не только для решения задач клеточной и тканевой инженерии, но и в фармакологии при скрининге новых лекарств.

Руководители работы – д.х.н., проф. В.И.Лозинский (ИНЭОС РАН) и д.б.н., проф. В.И.Севастьянов (НМИЦ ТиИО МЗ РФ); исполнители – от ИНЭОС РАН: м.н.с. В.К.Кулакова, к.х.н. О.Ю.Колосова, к.т.н. Е.А.Подорожко; от НМИЦ ТиИО МЗ РФ: д.б.н. Ю.Б.Басок, к.б.н. А.М.Григорьев, к.б.н. А.Д.Кириллова.

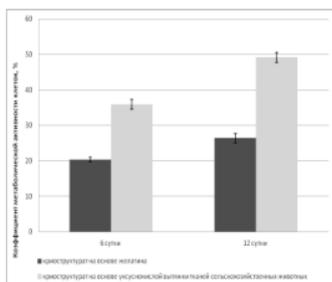
Основные публикации:

В.И.Лозинский, В.К.Кулакова, О.Ю.Колосова, Ю.Б.Басок, А.М.Григорьев, Н.В.Прова, В.И.Севастьянов. Биополимерный материал для клеточно-инженерных и/или тканеинженерных конструкций и способ его получения. // Пат.РФ № 2774947 (2021); Б.И. № 18 (2022).

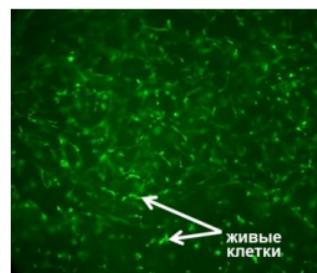
V.I.Loizinsky, V.K.Kulakova, A.M.Grigoriev, E.A.Podorozhko, L.A.Kirsanova, A.D. Kirilova, I.A.Novikov, Y.B.Basok, V.I.Sevastianov. Cryostructuring of polymeric systems: 63. Synthesis of two chemically tanned gelatin-based cryostructurates and evaluation of their potential as scaffolds for culturing of mammalian cells. // *Gels* **8** (11) # 695 (2022). doi:10.3390/gels8110695.



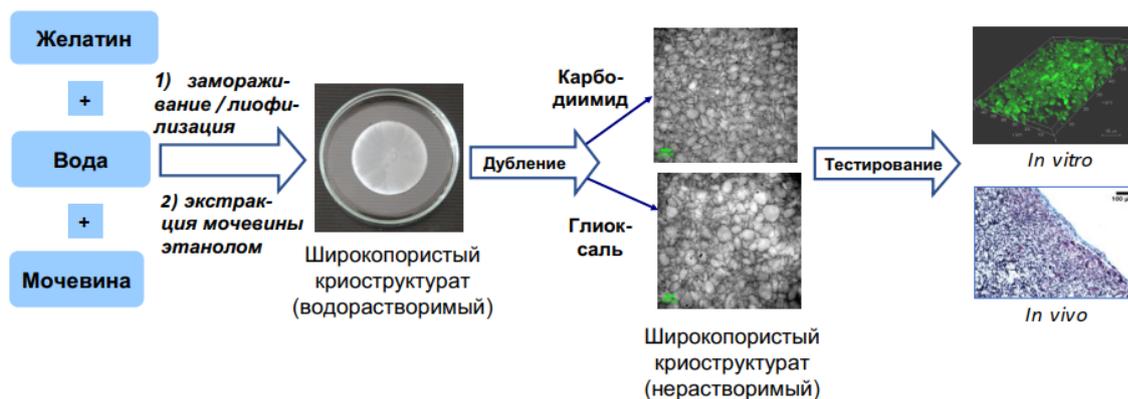
Макропористая структура материала на основе уксуснокислого экстракта животной ткани (сканирующая электронная микроскопия с использованием лантанидного контрастирования BioREE; масштабная линейка – 20 мкм).



Метаболическая активность мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани на биополимерном материале.



Жизнеспособность мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани на биополимерном материале. (Срок культивирования 14 суток; оптическая микроскопия; окрашивание флуоресцентным красителем Calcein).



Разработка композиционных смесей на основе гидроксиапатита и биогенных элементов для формирования биоактивных покрытий

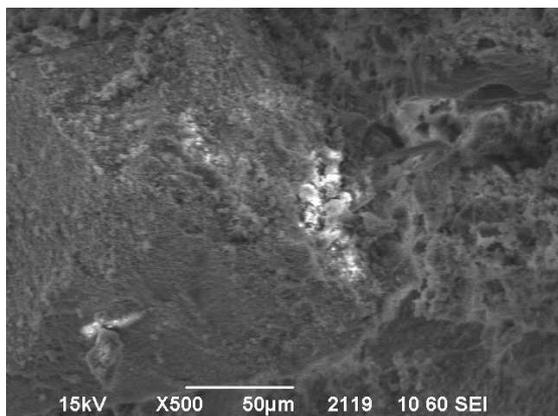
Институт химии твердого тела УрО РАН (г. Екатеринбург)

Проведены исследования по подбору состава материала покрытия на основе упрочненного композиционного материала $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2-15\% \text{SiO}_2-5\% \text{ZrO}_2$ [Пат. 2771382 РФ, 2022] со связующим агентом (желатин), пригодного для нанесения на матрицы различной природы и пористости. Покрытия были сформированы из водно-желатиновой суспензии порошка упрочненного композита (содержание в составе покрытия 75–77 масс.%). Введение желатина (содержание в составе покрытия 3–5 масс.%) в качестве связующего агента существенно сократить сроки формирования покрытия, значительно повышает его адгезионную прочность и способствует образованию равномерной развитой поверхности на пористых и гладких, в том числе стеклянных подложках. Введение желатина в состав смеси улучшает реологические свойства получаемой на ее основе суспензии и, как следствие, увеличивает пластичность наносимого покрытия, что позволяет формировать покрытие на костные имплантаты различной формы и размера. Использование упрочненного пористого композита $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2-$

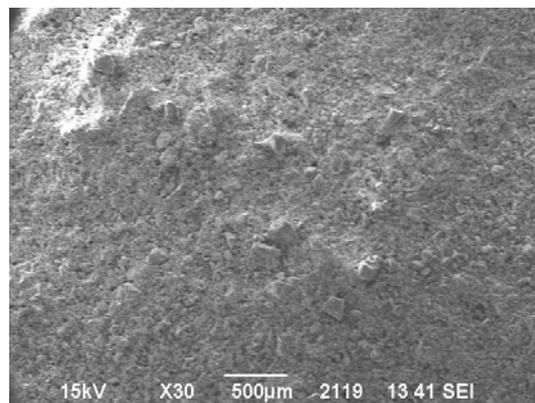
15% SiO₂–5% ZrO₂ в качестве компонента покрытия приводит к существенному повышению его адгезионной прочности и твердости в отличие от покрытий на основе стехиометрического гидроксиапатита (ГАП).

В результате проведенных авторами исследований разработан состав сухой смеси на основе гидроксиапатита (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂–15% SiO₂–5% ZrO₂–желатин), обеспечивающий длительный срок ее хранения без негативных последствий и простые условия транспортировки, а также простой способ получения покрытия с высокими значениями адгезии с использованием водной суспензии, приготовленной на основе данной смеси путем разведения ее водой.

На разработанный материал подана заявка на патент РФ (Богданова Е.А., Скачков В.М. Биоактивная сухая композиционная смесь на основе гидроксиапатита и желатина для приготовления водной суспензии для нанесения покрытий на металлические и керамические поверхности; заявка № 2022120718 от 28.07.2022).



а



б

Микрофотографии поверхности покрытия композит-желатин (а) и ГАП-желатин (б), нанесенных на нержавеющую сталь (пористость ≤40%)

Руководитель работы – д.т.н. Н.А. Сабирзянов, исполнители – к.х.н. Богданова Е.А., к.х.н. Скачков В.М.

Селективные гемосорбенты на основе синтетических пористых алюмосиликатов

Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН (г. Санкт-Петербург)

Исследование направлено на решение проблемы разработки селективных сорбентов для избирательной адсорбции токсичных веществ белкового происхождения, накапливающихся в организме при онкологических, иммунных, инфекционных и других заболеваниях, в частности, при сепсисе.

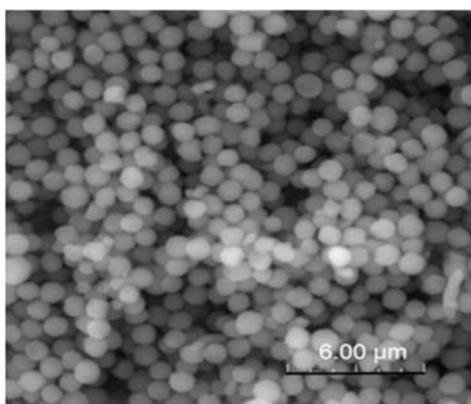
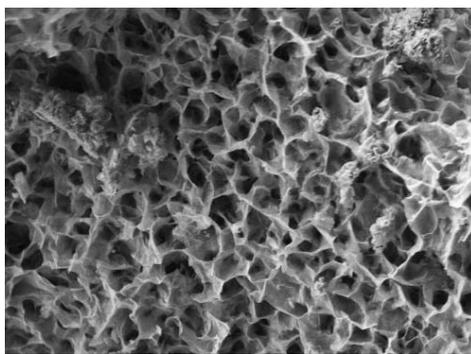
В ИХС РАН разработаны подходы к получению целой линейки пористых алюмосиликатов с различной морфологией – каркасных алюмосиликатов (цеолиты различных структур), слоистых силикатов различного химического состава, а также алюмосиликатов со сферической, нанотрубчатой и наногубчатой морфологиями. Исследования цитотоксичности и гемолитической активности синтетических образцов алюмосиликатов показывают отсутствие у них токсичности, характерной для природных минералов, что свидетельствует о перспективности исследования возможности их использования в качестве медицинских сорбентов. Исследования сорбционной способности алюмосиликатов различной морфологии по отношению к органическим красителям, ионам тяжелых металлов и ряду лекарственных препаратов показывают значительный потенциал синтетических алюмосиликатов для их использования в качестве гемосорбентов, в том числе селективных.

Установлено, что сорбционная емкость алюмосиликатных образцов определяется особенностями их строения, пористыми характеристиками и поверхностными свойствами (зарядом и распределением активных центров на поверхности), а биологическая активность – морфологией и химическим составом частиц. Определены оптимальный состав и морфология алюмосиликатов для разработки на их основе нетоксичных эффективных гемосорбентов, характеризующихся значительной сорбционной емкостью по отношению к белкам, моделирующим низко- и среднемолекулярные токсины, отсутствием сорбционной емкости по катионам калия, натрия и витаминов из среды плазмы крови, а также низкой гемолитической активностью.

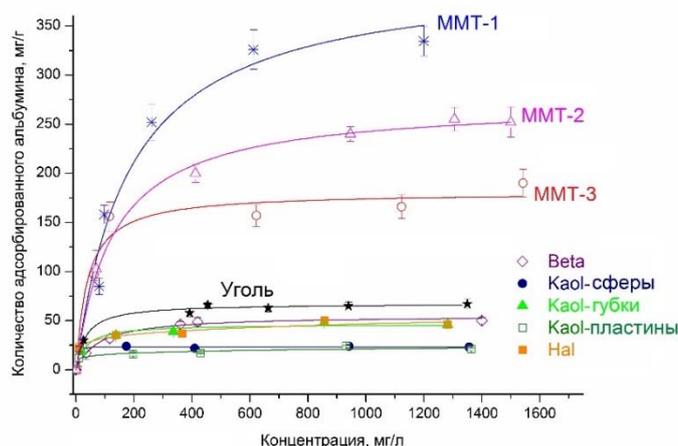
Руководитель работы – д.х.н. О.Ю. Голубева

Публикации:

1. O.Yu. Golubeva, Y.A. Alikina, E.Y. Brazovskaya, N.M. Vasilenko. Adsorption properties and hemolytic activity of porous aluminosilicates in a simulated body fluids // *Chemengeneering*. 2022, 6 (5), 78; <https://doi.org/10.3390/chemengineering6050078>
2. Golubeva OY, Alikina YA, Brazovskaya EY. Particles Morphology Impact on Cytotoxicity, Hemolytic Activity and Sorption Properties of Porous Aluminosilicates of Kaolinite Group. *Nanomaterials* (Basel). 2022. 12, 2559. doi: 10.3390/nano12152559.
3. Голубева О.Ю., Аликина Ю.А. Способ получения алюмосиликатных наногубок. Патент на изобретение №2781017, дата государственной регистрации 5 октября 2022 г.)



Алюмосиликатные сорбенты на основе синтетического монтмориллонита (сверху) и цеолита (снизу)

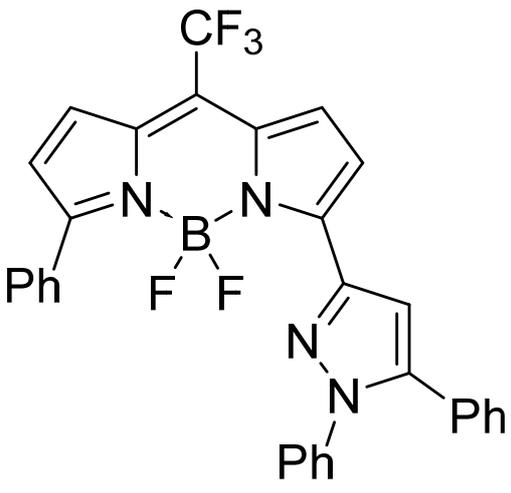
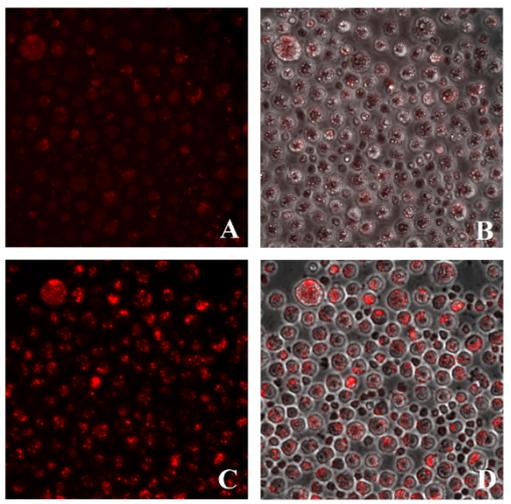


Изотермы адсорбции бычьего сывороточного альбумина из водных растворов алюмосиликатными сорбентами в сравнении с активированным углём: монтмориллонитами различного состава (ММТ); цеолитами (Beta); каолинитами с различной морфологией частиц (Kaol) и галлазитовыми нанотрубками (Hal).

Высокоэффективный флуорофор для визуализации лизосом в режиме реального времени

*Иркутский научно-исследовательский центр хирургии и травматологии
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН*

Новый флуорофор из класса BODIPY (борадиазаиндацен) несимметричного строения с фенильными и пиразолильным заместителями в пиррольных кольцах, флуоресцирующий в дальней красной области, синтезирован конденсацией трифторпирролилэтанола с пиразолилпирролом и трифторидом бора с последующим окислением интермедиата. Синтезированный краситель специфически поглощается лизосомами раковых клеток (на примере карциномы Эрлиха), что позволяет осуществлять интравитальное окрашивание патологических клеточных структур и, таким образом, наблюдать в режиме реального времени изменения, происходящие в таких клетках.

	
<p><i>Структура нового красителя BODIPY: 4,4-дифторо-5-фенил-3-(1,5-дифенил-1H-пирозол-3-ил)-8-трифторметил-4-бора-3a,4a-diazadiazas-indacen</i></p>	<p><i>Специфическое свечение лизосом клеток карциномы Эрлиха после добавления нового красителя BODIPY в концентрации 5 мМ. А и В – флуоресцентное окрашивание, С и D – наложение флуоресцентного окрашивания на фазово-контрастное изображение.</i></p>

Руководители работы – академик РАН Б.А. Трофимов, д.х.н., проф. РАН И.А. Шурыгина, исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, к.х.н. Д.Н. Томилин

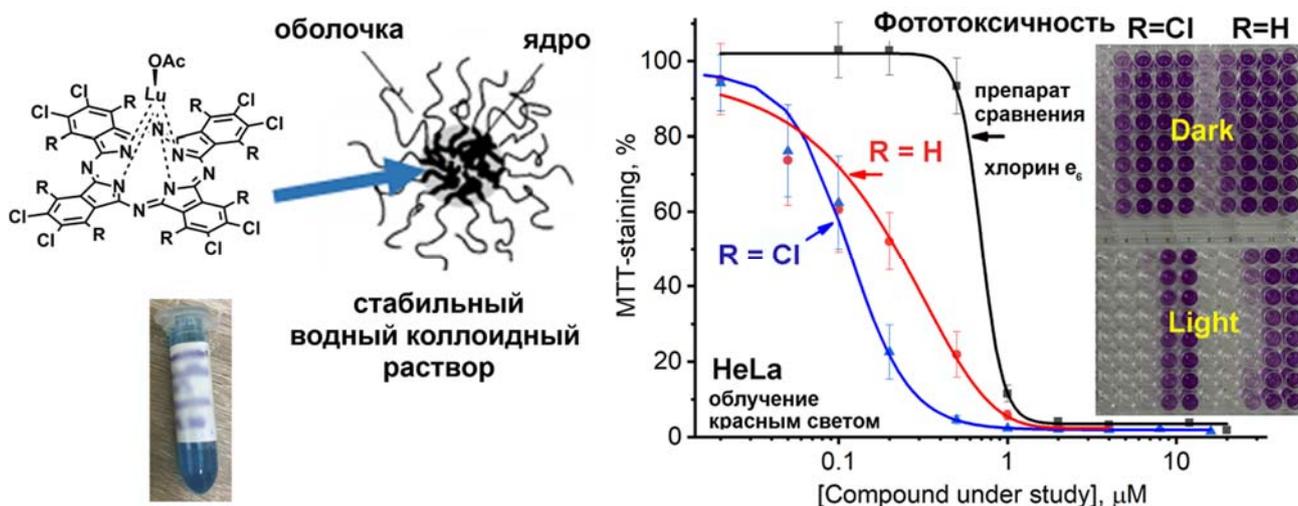
Наночастицы на основе окта- и гексадекахлорзамещенных фталоцианинов лютеция(III) как перспективные тераностические агенты для ФДТ

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (г. Москва)
Федеральный исследовательский центр проблем химической физики
и медицинской химии (г. Черноголовка)*

С целью поиска новых типов тераностических агентов для диагностики и фотодинамической терапии были получены и исследованы наночастицы на основе производных фталоцианина лютеция(III).

Хлорзамещенные фталоцианины лютеция(III) получены с помощью быстрого и эффективного (выход 75–78%) темплатного синтеза в условиях микроволнового облучения. Целевые соединения обладают интенсивным ($\lg \epsilon \sim 5$) поглощением в диапазоне 680–700 нм, что совпадает с диапазоном «терапевтического окна» для фотодинамической терапии. Хлорзамещенные комплексы демонстрируют умеренные квантовые выходы (до 64% для перхлорированного

комплекса) образования синглетного кислорода. Кроме того, хлорзамещенные фталоцианины лютеция(III) показали способность генерировать супероксидный анион-радикал ($O_2^{\cdot -}$) с более высокой эффективностью по сравнению с незамещенным аналогом. Включение октахлорзамещенного фталоцианина лютеция(III) в смешанные полилактидные мицеллы приводит к образованию стабильной коллоидной суспензии, что обеспечивает растворимость комплекса в воде. Полученные мицеллы продемонстрировали выраженное фототоксическое действие на культуру опухолевых клеток HeLa, которое в несколько раз превышало эффективность производного хлорина e_6 – одного из наиболее эффективных фотосенсибилизаторов, используемых в настоящее время в клинической практике. Все вышеперечисленное делает фталоцианиновые комплексы, включенные в мицеллы полилактида, перспективными кандидатами для создания наноразмерных терапевтических агентов.



Авторы: Горбунова Е.А., Степанова Д.А., Косов А.Д., Большакова А.В., Филатова Н.В., Сизов Л.Р., Рыбкин А.Ю., Спиридонов В.В., Сыбачин А.В., Дубинина Т.В., Милаева Е.Р.

Публикации:

Gorbunova E.A., Stepanova D.A., Kosov A.D., Bolshakova A.V., Filatova N.V., Sizov L.R., Rybkin A.Yu., Spiridonov V.V., Sybachin A.V., Dubinina T.V., Milaeva E.R. Dark and photoinduced cytotoxicity of solubilized hydrophobic octa- and hexadecachloro-substituted lutetium(III) phthalocyanines // *J Photochem Photobiol A Chem* 2022;426:113747. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113747>.

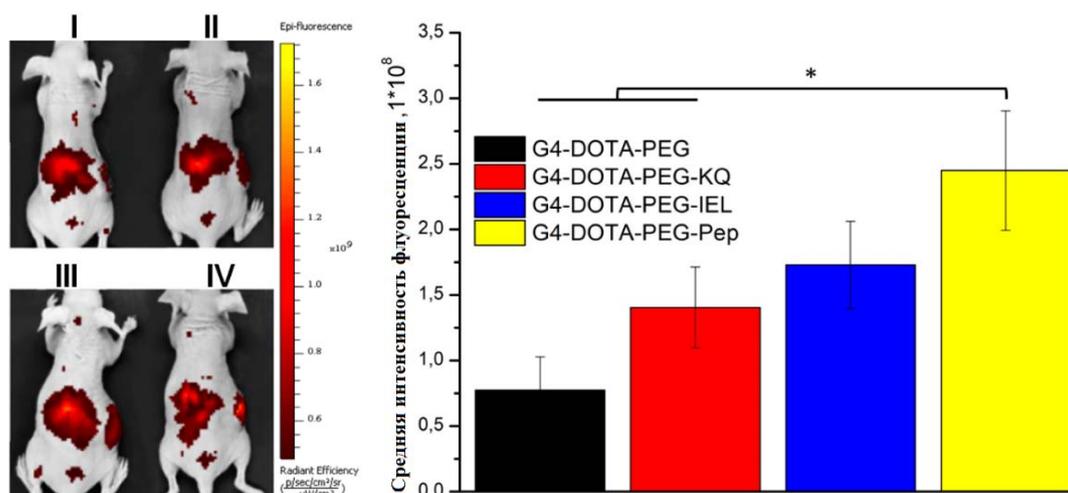
Получение полимерных наноразмерных систем доставки адресного действия для тераностики онкологических заболеваний

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН

Продемонстрирована стратегия одновременного двойного нацеливания на два разных участка опухолевой ткани: опухолевый эндотелий и рецепторы клеточной поверхности, для проведения тераностики онкологических заболеваний наноразмерными системами доставки препаратов адресного действия. В эксперименте *in vivo* полученный конъюгат адресного действия на основе дендримеров продемонстрировал МРТ-контрастирующую способность и четкую локализацию в опухолевых клетках и тканях *in vivo*. Было показано увеличение противоопухолевого эффекта по сравнению с монотаргетными конъюгатами. Таким образом, предложенная стратегия, использующая двойное нацеливание на опухолевые ткани, может способствовать увеличению накопления лекарственных препаратов в раковых клетках как для терапевтических, так и для диагностических целей.

Изображения опухолей SKOV-3 у BALB/c Nude через 4 ч после инъекции меченных ^{64}Cu G4-DTPA-PEG (I), G4-DTPA-PEG-KQ (II), G4-DTPA-PEG-IEL (III) или G4-DTPA-PEG-Pep (IV)

Накопление конъюгата в опухолях SKOV-3 у мышей линии BALB/c Nude, через 24 ч после введения (* $p < 0,05$).



Разработана новая лекарственная форма паклитаксела – наночастицы из сополимера молочной и гликолевой кислот, конъюгированных с третьим доменом альфа-фетопротейна, для повышения профиля безопасности паклитаксела. Конъюгат продемонстрировал значительное ингибирование роста опухоли *in vivo* на моделях линии 4T1 и SKOV-3. Было доказано, что синтезированный конъюгат является перспективной системой доставки паклитаксела и может быть использован как модельный для эффективной доставки других гидрофобных препаратов в опухолевые клетки и ткани.

Проведено исследование, описывающее сочетание подходов *in silico* и *in vitro*, направленных на улучшение дизайна полимерных наночастиц с применением сервиса сервис PASS. для прогнозирования биологической активности новых производных карбоплатина. Полученные наночастицы проявили более высокий уровень цитотоксической активности в отношении нескольких линий опухолевых клеток по сравнению с неинкапсулированными производными карбоплатина. Таким образом, наночастицы продемонстрировали высокий потенциал, а полученные результаты продемонстрировали применимость комбинации методов *in silico* и *in vitro* при разработке новых полимерных систем доставки лекарственных соединений.

Руководитель работы – к.х.н. Никольская Е.Д., исполнители – Сокол М.Б., к.б.н. Яббаров Н.Г., Моллаева М.Р., Чиркина М.В.

Публикации:

Yabbarov N, Nikolskaya E, Sokol M, Mollaeva M, Chirkina M, Seregina I, Gulyaev M, Pirogov Y, Petrov R. «Synergetic Enhancement of Tumor Double-Targeted MRI Nano-Probe». International Journal of Molecular Sciences. 2022; 23(6):3119.

Mariya B. Sokol, Nikita G. Yabbarov, Mariia R. Mollaeva, Margarita V. Chirkina, Murad D. Mollaev, Artur I. Zabolotsky, Sergey L. Kuznetsov, Elena D. Nikolskaya. Alpha-fetoprotein mediated targeting of polymeric nanoparticles to treat solid tumors // Nanomedicine. 2022. <https://doi.org/10.2217/nmm-2022-0097>

Sokol MB, Chirkina MV, Yabbarov NG, Mollaeva MR, Podrugina TA, Pavlova AS, Temnov VV, Hathout RM, Metwally AA, Nikolskaya ED. Structural Optimization of Platinum Drugs to Improve the Drug-Loading and Antitumor Efficacy of PLGA Nanoparticles // Pharmaceutics. 2022; 14(11):2333.

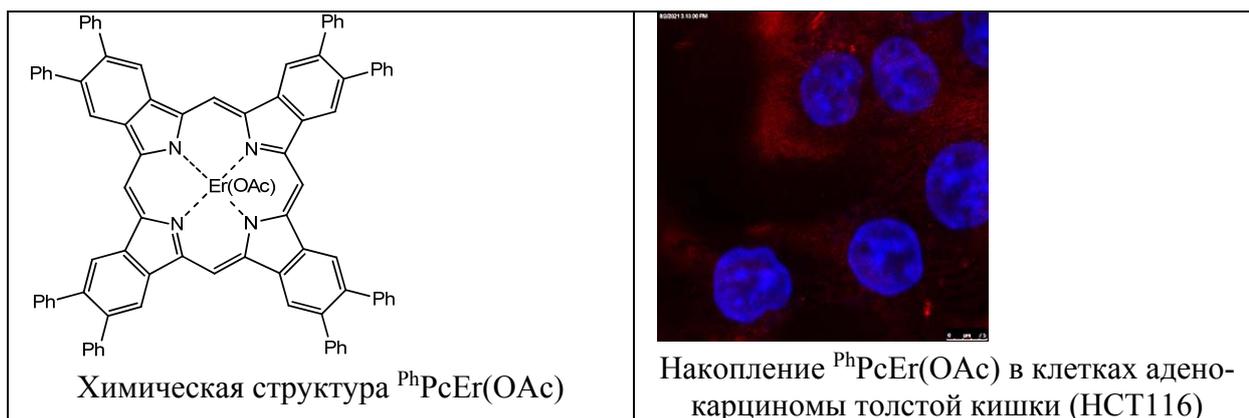
Фотохимические свойства октафенилзамещенного фталоцианина эрбия

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (ИБХФ РАН)

Методами молекулярной спектроскопии было выполнено исследование фотохимических и фотофизических свойств октафенилзамещенного фталоцианина эрбия (${}^{\text{Ph}}\text{PcEr}(\text{OAc})$) и его комплексов с альбуминами. Альбумин является основным транспортным белком и образование устойчивого комплекса с фталоцианина эрбия обеспечивает эффективную доставку фотосенсибилизаторов в раковые клетки. Увеличение квантового выхода триплетного состояния при комплексообразовании также делает этот препарат уникальным для медицинского

применения. Эффективность нового типа фотосенсибилизатора доказана методом конфокальной микроскопии. На рисунке видно накопление $^{164}\text{Er}(\text{OAc})$ в клетках аденокарциномы толстой кишки (HCT116), определена внутриклеточная локализация в структурах эндоплазматического ретикулума. Высокий квантовый выход флуоресценции октафенилзамещенного фталоцианина эрбия позволяет рекомендовать этот фотосенсибилизатор для тераностики в клинических исследованиях в онкологии.



Руководитель: д.х.н., проф. В.А. Кузьмин; исполнители: Бурцев И.Д., Егоров А.Е., Костюков А.А., Шibaева А.В., Климович М.А.

Публикации 2022 года:

Бурцев И.Д., Егоров А.Е., Костюков А.А., Шibaева А.В., Климович М.А., Косов А.Д., Селиверстов М.Ю., Дубинина Т.В., Маркова А.А., Кузьмин В.А., Фотохимические свойства октафенилзамещенного фталоцианина эрбия, *Химическая физика*, vol. 41, 2, 2022, 41-50. DOI: 10.31857/S0207401X22020029

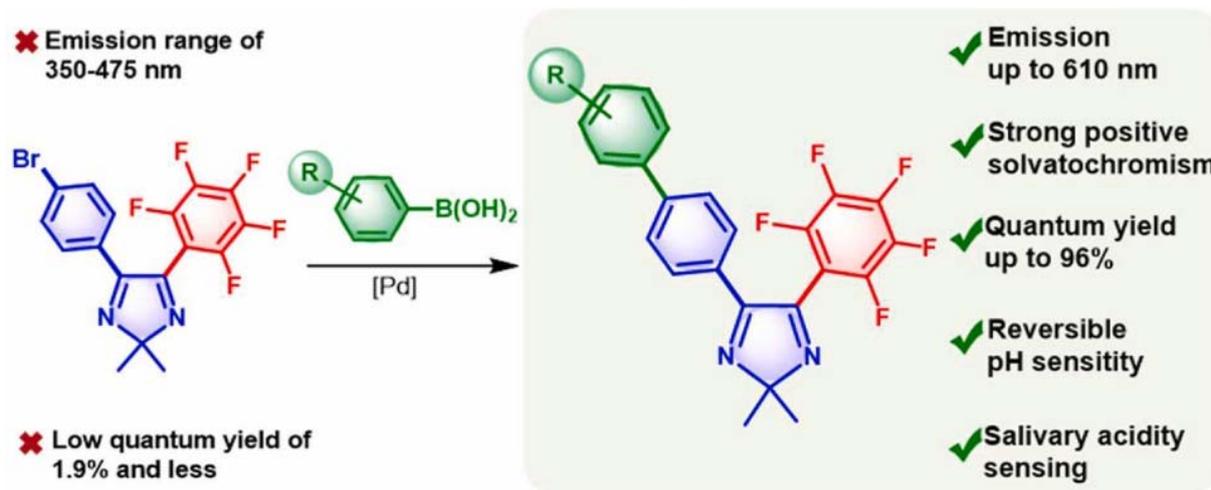
Burtsev I.D., Egorov A.E., Kostyukov A.A., Shibaeva A.V., Klimovich M.A., Kosov A.D., Seliverstov M.Yu., Dubinina T.V., Markova A.A., Kuzmin V.A., Photochemical Properties of Octaphenyl-Substituted Erbium Phthalocyanine. *Russ. J. Phys. Chem. B* 16, 109–117 (2022). <https://doi.org/10.1134/S1990793122010195>

Фторароматические флуорофоры на основе 2H-имидазола: синтез, теоретические исследования и возможности применения в качестве зондов для определения pH слюны

*Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН*

Синтезирована серия новых флуорофоров на основе 2H-имидазола, содержащего перфторфенильный заместитель и расширенную электронодонорную со-

пряженную π -систему. В частности, реакции сочетания по Сузуки–Мияура, катализируемые Pd, использовались в качестве основной синтетической стратегии для модификации 4-(4-бромфенил)-2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазола с различными электрондонорными функциональными группами. Для синтезированных флуорофоров проведены комплексные фотофизические исследования, включающие анализ спектров поглощения и испускания, определение абсолютных квантовых выходов. Установлено, что разработанные соединения обладают сильной эмиссией в диапазоне 470–610 нм в зависимости от природы используемого растворителя и от структуры электронодонорной группы, присоединенной к арильному фрагменту. Установлено влияние pH буферного раствора водно-органической смеси на флуоресцентные характеристики синтезированных соединений и впервые предложен механизм «включения» pH-сенсора, индуцированный депротонированием, подтвержденный DFT-расчетами. В частности, была подтверждена последовательность депротонирования и рассчитаны свободные энергии для всех N-протонированных и N-свободных от протонов форм. В экспериментах *in vitro* не наблюдалось токсического действия на клетки эмбриональной почки человека (НЕК-293) при концентрации ≤ 512 мкМ. Кроме того, продемонстрированы новые возможности практического применения этих молекулярных ансамблей при флуориметрическом определении pH как в модельных растворах, так и в реальных пробах слюны с 3-(4-(2,2-диметил-5-(пентафторфенил)-2*H*-имидазол-4-ил)фенил)-9-фенил-9*H*-карбазол.



Публикации:

Moseev, T.D., Varaksin, M.V., Virlova, E.A., Medvedeva, M.V., Svalova, T.S., Melekhin, V.V., Tsmokaluk, A.N., Kozitsina, A.N., Charushin, V.N., Chupakhin, O.N. Fluoroaromatic 2*H*-imidazole-based push-pull fluorophores: Synthesis, theoretical studies, and application opportunities as probes for sensing the pH in saliva. *Dyes and Pigments*, 2022, 202, 110251.

Руководители: г.н.с., зав. лабораторией гетероциклических соединений, академик РАН Чарушин В.Н., заведующий лабораторией координационных соединений, академик РАН Чупахин О.Н.

Исполнители: н.с. лаборатории координационных соединений, к.х.н. Вараксин М.В.

Проект государственного задания: Создание органических веществ для конструирования новых функциональных материалов (магнито- и фоточувствительных, высокоэнергетических, сорбционных и каталитических систем) (гос. рег. *АААА-А19-119012290117-6*)

IV. Компьютерные технологии в медицинской химии

Новый метод протеохеометрики для оценки белок-лигандных взаимодействий

*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии
им.В.Н. Ореховича*

Методы оценки *in silico* взаимодействий белков с низкомолекулярными лигандами широко используются при поиске лекарственных соединений. В современных биомедицинских исследованиях наиболее востребованными являются прогноз белок-лигандных взаимодействий по трем сценариям (рис. 1):

- новый лиганд – белок-мишень с установленным набором лигандов,
- новый белок-мишень – лиганд с установленным спектром мишеней,
- новый лиганд и новый белок-мишень при отсутствии данных о взаимодействиях для обоих компонентов.

Нами разработан программный комплекс, который позволяет прогнозировать белок-лигандные взаимодействия согласно указанным сценариям. Разработанный метод позволяет предсказывать спектры мишеней для соединений из крупных химических репозиторий, репозиционировать известные лекарства в отношении новых белков-мишеней, а также решать наиболее сложную задачу по оценке взаимодействия для новых белков-мишеней с новыми низкомолекулярными соединениями.

Мы протестировали наш подход на четырех семействах белков, представляющих перспективные лекарственные мишени: рецепторы, связанные с G-белками, ядерные рецепторы, ионные каналы, а также протеинкиназы. Для всех семейств получены высокие оценки точности (ROC AUC > 0.85). Высокие оценки были получены и при тестировании метода на большом гетерогенном наборе белков, относящихся к разным семействам.

Таким образом, разработанный нами подход обладает широкой областью применимости, что обеспечивает поиск лекарственных соединений и мишеней при решении различных задач протеохеометрики.

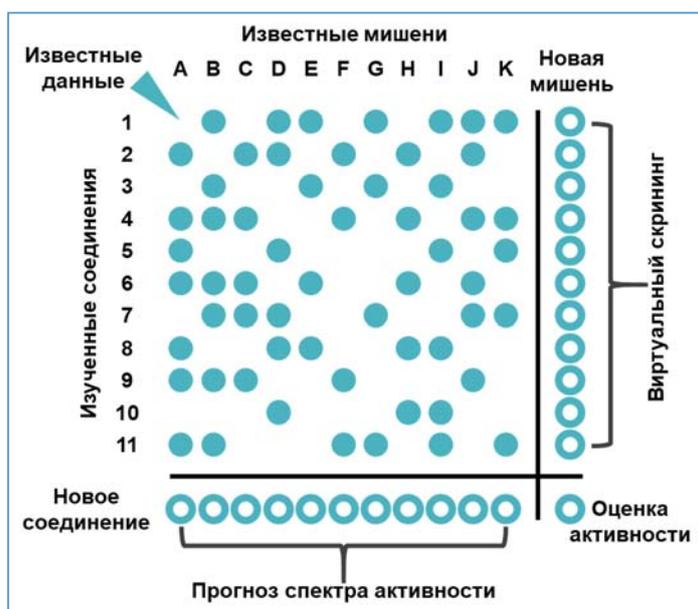


Рисунок 1. Матрица взаимодействий. Экспериментально охарактеризованные примеры, обозначены заполненными ячейками, составляющими обучающую выборку.

Программа позволяет оценить возможность взаимодействия для пар, соответствующих пустым ячейкам.

Реализован свободно доступный в сети Интернет веб-ресурс Proteochemometrics (<http://way2drug.com/proteochemometrics/>), который обеспечивает широкому кругу пользователей возможности прогноза по всем трем сценариям (рис. 2).

Рисунок 2. Форма ввода химической структуры соединения и аминокислотной последовательности белка для расчета оценки их вероятного взаимодействия (третий сценарий).

Руководители работы: член-корр. РАН В.В. Пороиков, к.ф.-м.н. Д.А. Филимонов.

Исполнители - Д.А. Карасев, к.б.н. Б.Н. Соболев, д.б.н., профессор РАН А.А. Лагунин.

Публикации:

Karasev D.A., Sobolev B.N., Lagunin A.A., Filimonov, D. A., & Poroikov, V. V. The method predicting interaction between protein targets and small-molecular ligands with the wide applicability domain. *Computational Biology and Chemistry*, **2022**, 98, 107674. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2022.107674.

Сайт связывания ингибиторов поверхностного S-белка SARS-CoV-2

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)

Анализ области гептадных повторов гемагглютинаина (НА) вируса гриппа и S-белка SARS-CoV-2 позволил определить схожие по фармакофорному профилю полости, пригодные для связывания ингибиторов входа. На основании результатов молекулярного моделирования определили сайт связывания модельного соединения Умифеновира, ингибитора НА, расположенного в высоко консервативной области второй субъединицы S-белка (рисунок 1А). Известно^{1,2}, что производные эфиров борнеола (рисунок 1Б) проявляют противовирусную активность против вируса гриппа и SARS-CoV-2 разных штаммов. Учитывая схожесть фармакофорных признаков сайтов связывания ингибиторов НА и S-белка, методами молекулярного моделирования описали механизм противовирусного действия производных эфиров борнеола. Малые молекулы ингибируют конформационные перестройки поверхностных белков, снижая их фузогенную активность и препятствуя слиянию вирусных и клеточных мембран.

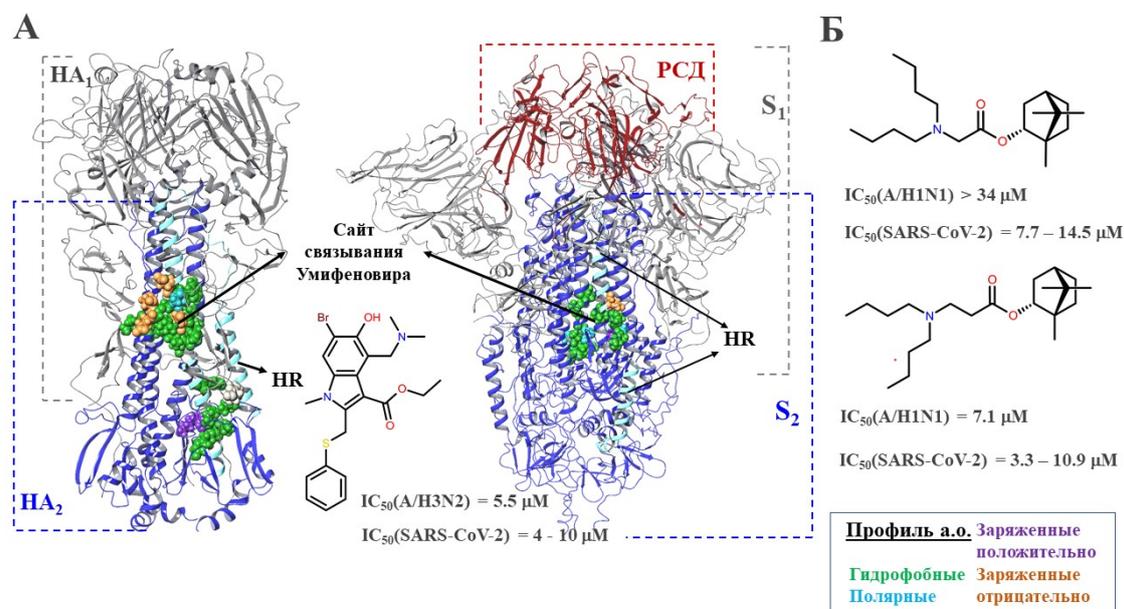


Рисунок 1. А – поверхностные вирусные белки: гемагглютинин (HA) вируса гриппа и S-белок SARS-CoV-2: HR – гептадные повторы, РСД – рецептор-связывающий домен, показаны аминокислотные остатки (а.о.), входящие в сайты связывания ингибиторов. Б – производные эфиров борнеола.

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

Публикации:

1. Borisevich, S.S.; Khamitov, E.M.; Gureev, M.A.; Yarovaya, O.I.; Rudometova, N.B., Zybkina, A.V.; Mordvinova, E.D.; Shcherbakov, D.N.; Maksyutov, R.A.; Salakhutdinov, N.F. Simulation of Molecular Dynamics of SARS-CoV-2 S-Protein in the Presence of Multiple Arbidol Molecules: Interactions and Binding Mode Insights. *Viruses*. **14** (1). 2022. P. 119.
2. Yarovaya, O.I.; Shcherbakov, D.N.; **Borisevich, S.S.**; Sokolova, A.S.; Gureev, M.A.; Khamitov, E.M.; Rudometova, N.B.; Zybkina, A.V.; Mordvinova, E.D.; Zaykovskaya, A.V.; Rogachev, A.D.; Pyankov, O.V.; Maksyutov, R.A.; Salakhutdinov, N.F. Borneol Ester Derivatives as Entry Inhibitors of a Wide Spectrum of SARS-CoV-2 Viruses. *Viruses*. **14** (6). 2022. P. 1295.

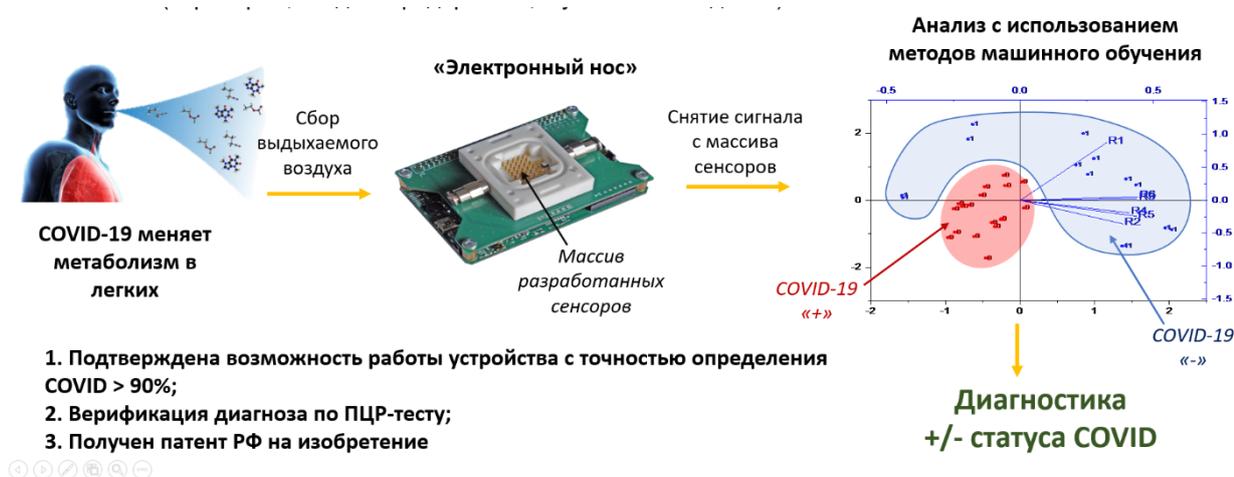
V. Междисциплинарные исследования

Способ ранней неинвазивной диагностики COVID-19 путем анализа выдыхаемого человеком воздуха

*Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова РАН
(г. Москва)*

ЦСП ФМБА РФ совместно с ИСПИМ РАН разработан способ ранней неинвазивной диагностики COVID-19 путем анализа выдыхаемого человеком воздуха. Способ заключается в сборе выдыхаемого воздуха в газовую сенсорную ячейку класса «электронный нос», измерении отклика на подаваемый воздух от массива полуселективных сенсоров с последующим автоматическим определением вероятности заболевания COVID-19 у человека путем анализа величины усредненных сенсорных откликов согласно классификатору, предварительно полученному за счет измерений сенсорного отклика массива сенсоров для выборок здоровых и больных COVID-19 людей, и очистки системы перед следующим тестом. Получен патент РФ на изобретение.

Разработана технология и изготовлен лабораторный образец портативного газоанализатора класса «Электронный нос» на основе массива тонкопленочных полевых транзисторов. Разработанный портативный прибор позволяет быстро (в течение 2 минут) и с высокой достоверностью осуществлять тестирование людей в местах массового скопления (аэропорты, вход на предприятия, в учебные заведения).



Руководители работы – д.х.н. Е.В.Агина (ИСПИМ РАН), к.м.н. Г.А.Шипулин (ЦСП ФМБА)

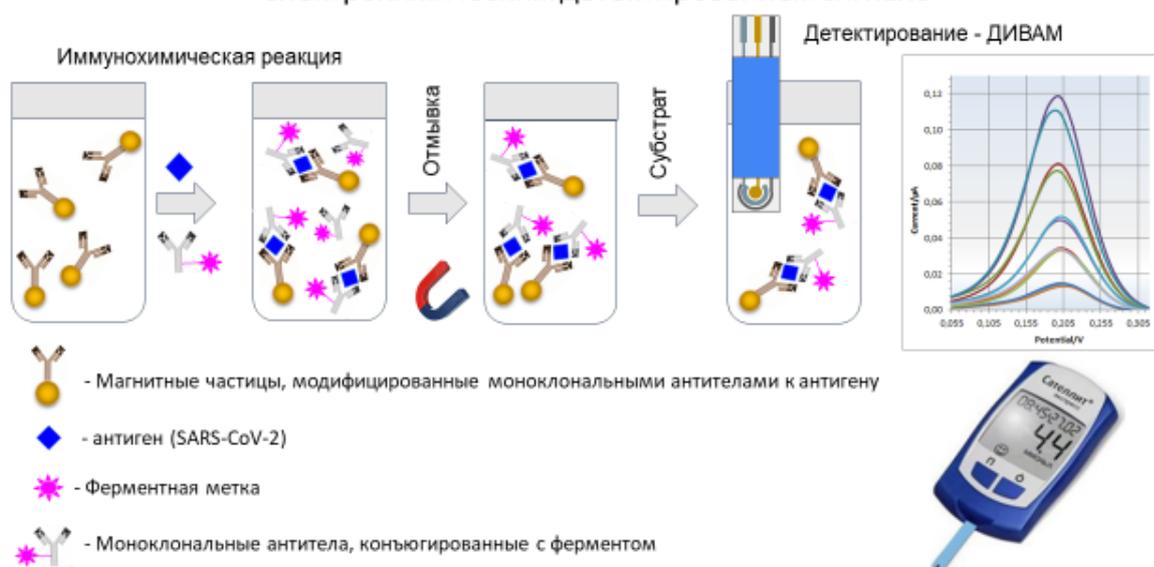
Исполнители: к.х.н. Пойманова Е.Ю., к.х.н. А.А.Труль, к.ф.-м.н. Пойманов В.Д., асп. Абрамов А.А., Анисимов Д.С., Гайдаржи В.П.

Разработка электрохимических иммуносенсоров для быстрого и высокочувствительного обнаружения белковых антигенов

Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН (г. Москва)

Разработана новая электрохимическая иммуносенсорная платформа для быстрого и высокочувствительного обнаружения вируса SARS-CoV-2 в биологических образцах человека. Принцип работы основан на двухстадийном варианте твердофазного иммуноферментного анализа, в котором в качестве твердой фазы используются магнитные частицы с иммобилизованным узнающими молекулами (антитела). Проведение анализа предполагает иммуномагнитную сепарацию целевых антигенов с последующим связыванием с вторыми антителами, конъюгированными с ферментом (щелочная фосфатаза), который обеспечивают образование электрохимически активного продукта 1-нафтола. Аналитический сигнал регистрируется планарными электрохимическими сенсорами (производство ООО «Компания «Элта») с использованием портативного электрохимического прибора типа глюкометра. Алгоритм анализа позволяет определять белковые антигены с пределом обнаружения 10 пг/мл в течение 20 минут.

Схема иммуноферментного анализа на магнитных частицах с электрохимическим детектированием сигнала



Данная система позволяет эффективно выявлять все известные на сегодняшний день штаммы вируса SARS-CoV-2 в образце, при этом достигаемые

пределы обнаружения (100 вирусных частиц в миллилитре за 20 минут) превосходит современные иммуноферментные и иммунохроматографические аналитические тест-системы в десятки и сотни раз без увеличения времени анализа. Благодаря этому разработанная платформа может составить прямую конкуренцию ПЦР-анализу, который в настоящий момент используется как «золотой стандарт» в диагностике COVID-19.

Преимуществом платформы по сравнению с ПЦР-диагностикой является возможность ее использования для индивидуального тестирования пациента как в домашних условиях, так и в условиях стационара медицинского учреждения без привлечения квалифицированного лаборанта. Разработанная аналитическая платформа может быть легко адаптирована для выявления других возбудителей инфекционных заболеваний и белковых маркеров развития патологий. С использованием данной платформы разработан количественный анализ в сыворотке крови человека высокочувствительного сердечного тропонинового комплекса I (сTnI) и мозгового натрийуретического пептида (BNP) – биомаркеров острого инфаркта миокарда.

Пределы обнаружения сTnI составляют 150 пкг/мл при времени анализа до 20 минут и объеме образца сыворотки крови до 50 мкл.

Руководители работы – к.б.н. А.В. Ерёменко, д.х.н. проф. И.Н. Курочкин, исполнители – к.х.н. О.Н. Сорокина, к.б.н. Т.С. Константинова, к.б.н. А.Д. Васильева, Л.В. Юрина

Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника

1.	Волгоградский государственный медицинский университет	37
2.	Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук (МТЦ СО РАН, г. Новосибирск)	83
3.	Институт биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)	87, 88
4.	Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН	51, 85, 124, 125, 134
5.	Институт высокомолекулярных соединений РАН (г. Санкт-Петербург)	109
6.	Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН	107
7.	Институт металлоорганической химии им. Г.А. Разуваева РАН (ИМХ РАН)	112
8.	Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа)	78, 80, 96, 99, 101
9.	Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (г. Казань)	29, 77, 93
10.	Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского, Москва	68
11.	Институт органической химии имени Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск	13
12.	Институт синтетических полимерных материалов им. Н.С.Ениколопова РАН (г. Москва)	106, 133
13.	Институт физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, г. Черноголовка	33, 41, 56, 57
14.	Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (г. Иваново)	12, 58, 70
15.	Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета	28, 40, 67

16.	Институт химии силикатов им. И.В. Гребенщикова РАН (г. Санкт-Петербург)	119
17.	Институт химии твердого тела УрО РАН (г. Екатеринбург)	118
18.	Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (г. Сыктывкар)	87, 88, 89, 90, 92, 110
19.	Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск)	53
20.	Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН	107
21.	Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (г. Москва)	85, 102, 116
22.	Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН	51, 73, 107, 121
23.	Иркутский научно-исследовательский центр хирургии и травматологии	121
24.	Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова	31, 33, 44, 122
25.	Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (г. Москва)	113
26.	Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича	38, 129
27.	Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина МЗ РФ	51
28.	НИИ Томский политехнический университет (г. Томск)	82
29.	НИИ фармакологии имени В.В. Закусова	34, 61, 62, 65
30.	НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (г. Санкт-Петербург)	21, 109
31.	НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга ТНИМЦ РАН (г. Томск)	82
32.	Приволжский исследовательский медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации	112
33.	Ростовский государственный медицинский университет	44

34.	Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)	15, 46, 48
35.	Университет им. Ататюрка, Эрзрум, Турция	73
36.	Университет химии присадок Академии наук Азербайджана, Баку	73
37.	Уральский Федеральный Университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина (г. Екатеринбург)	37, 98
38.	Уфимский Институт химии УФИЦ РАН (г. Уфа)	17, 21, 22, 49, 94, 95, 131
39.	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) (Москва)	24
40.	ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (г. Казань)	30, 35
41.	Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора	31
42.	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН	19, 54, 60, 72, 74, 76, 104, 126
43.	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт металлургии и материаловедения им. А.А. Байкова Российской академии наук (Москва)	113, 115
44.	Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН, Черноголовка	43, 122
45.	ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (г. Москва)	14

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии в 2022 году**

ISBN 978-5-91845-104-5

Сдано в печать 01.03.23. Подписано в печать 02.03.23.
Формат 60 x 90 1/16. Объем 8.75 п.л. Заказ 26. Тираж 150.

Отпечатано в ФИЦ ПХФ и МХ РАН
142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. ак. Семенова, 5
Тел.: 8(496)522-4471