



Российская Академия Наук

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



ВАЖНЕЙШИЕ НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

в сфере медицинской химии
в 2023 году

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

**Важнейшие научные результаты
в сфере медицинской химии
в 2023 году**

2024

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 в 2023 году. Научный совет РАН по медицинской химии, Отделение химии и наук о материалах РАН, 2024. – 107 с.

В настоящем издании Научного совета РАН по медицинской химии представлены разработки и достижения за 2023 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 (антиинфекционные, противоопухолевые, нейрофармакологические и другие лекарственные средства); новые методы синтеза физиологически активных соединений; новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики; компьютерные технологии.

Оглавление

ПОЛОЖЕНИЕ о Научном совете «Медицинская химия»	
Отделения химии и наук о материалах РАН	7
Состав научного совета «Медицинская химия» Отделения химии и наук о материалах Российской академии наук.....	13
I. Разработка лекарственных кандидатов в актуальных терапевтических областях	16
I.1. Противомикробные лекарственные средства	16
I.1.1. Противовирусные лекарственные средства	16
Большая субъединица терминазы вируса простого герпеса человека – перспективная мишень для создания противогерпетических препаратов.....	16
<i>N</i> -Фенил-1-(фенилсульфонил)-1 <i>H</i> -1,2,4-триазол-3-амины – новый класс ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1.....	17
Катионы нитрозония как цитотоксические противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные вещества.....	19
I.1.2. Антибактериальные и противогрибковые лекарственные средства.....	21
Впервые синтезированы и исследованы иммунохимические свойства олигосахаридов, отвечающих фрагментам O-антигенных полисахаридов <i>Klebsiella pneumoniae</i> O3	21
Новые монотерпенсодержащие азолы, перспективные противогрибковые лекарственные средства	22
Впервые установлена структура высокоаффинного лиганда рецептора DC-SIGN, входящего в состав маннана <i>Candida albicans</i>	23
Синтез конъюгатов ципрофлоксацина и норфлоксацина с монотерпеноидами и их антибактериальная активность	25
Синтез и биологическая активность четвертичных аммониевых соединений на основе пиридоксина и пентаэритрита	27
Новый донор оксида азота семейства миметиков нитрозильных ферредоксинов - эффективное антибактериальное фармакологическое вещество	28
Дизайн гибридных флуорофоров на основе гидрофильных порфиринов и ксантеновых красителей - перспективных препаратов с антимикробной активностью	30
I.2. Противоопухолевые лекарственные средства	32
Новое противоопухолевое фармакологическое вещество – мизолакрон.....	32
Гидроксамовые кислоты с бициклическим пинановым остовом как эпигенетические и метаболические регуляторы: многообещающие вещества при множественной лекарственной устойчивости.....	34

Модификация даунорубицина сесквитерпеновыми лактонами – сохранение антипролиферативной активности при сниженной кардиотоксичности	36
Синергетическое усиление противоопухолевой активности в конъюгатах тритерпеновых кислот с митохондриально-направленным катионным соединением F16	37
Комплексы меди(II) с диметиламинотетил-производными 2-нафтола и 6-хиналинола: синтез, строение и противоопухолевая активность	38
Синтез и противоопухолевая активность ненасыщенных полиэфирных макроциклов	40
Оценка кинетики и метаболизма производного природного феосфериды А у крыс при пероральном введении с использованием ВЭЖХ-МС анализа	41
Пинановые палладациклы, содержащие L-аминокислоты в качестве со-лигандов: синтез и противоопухолевая активность.....	42
Разработка цитотоксичных разнолигандных комплексов меди(II) с производными пиридина и тетразола с высоким индексом селективности	44
Гетеролептические дииминовые комплексы палладия как новые противоопухолевые препараты с мультимодальным механизмом действия.....	46
Клатрохелат железа(II) с терминальной биорелевантной группой, селективно подавляющий рост первичных опухолей и распространение метастазов (по данным <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> тестирования).....	48
N ₄ VATA – новый перспективный хелатор для радиофармпрепаратов.....	50
Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии новообразований.....	51
I.3. Нейрофармакологические средства	53
Новый дипептидный миметик нейротрофина-3	53
Аннелированные бициклические изотиомочевинны: обнаружение активного, селективного и нетоксичного ингибитора бутирилхолинэстеразы	55
Новые мультифункциональные вещества – производные 9-фосфорилированного акридина как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера.....	57
Конъюгаты амиридина и циклического гомолога такрина как потенциальные мультифункциональные препараты для лечения болезни Альцгеймера.....	59
Новые мультифункциональные конъюгаты такрина с производными салициловой кислоты как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера.....	60
Новые реактиваторы ацетилхолинэстеразы, ингибированной ФОС, на основе производных урацила и аденина.....	61
Установление антиагрегационных свойств новых конъюгатов эдаравон	62
Фторированные лиганды опиоидных рецепторов.....	64
I.4. Лекарственные средства в других клинических областях	66
Разработка инновационного лекарственного препарата «Димолегин», прямого селективного ингибитора Фактора Ха	66
Новые ингибиторы Ерас как потенциальные кардиопротекторы	68
Новое антикоагулянтное производное триазолопиримидина	71

Ингибиторы образования конечных продуктов гликирования на основе азопроизводных пиридоксина	73
Новый антикоагулянт в ряду замещенных [1,2,4]триазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидинов	75
Синтез 5-алкокси-1-арил-3-полифторалкилпиразолов с антиноцицептивной активностью как частичных агонистов ионных каналов TRPV1	76
Метод метаболомного скрининга с использованием ВЭЖХ-МС/МС и комбинации анализов в режиме гидрофильной и обращенно-фазовой хроматографии на монолитной колонке	77
II. Новые методы синтеза физиологически активных соединений	79
Новые перспективные противоопухолевые вещества на основе пространственно-затрудненных фенолов	79
Синтез 2-(3-амино-2,4-дицианофенил)пирролов – новых фотосенсибилизаторов для тераностики	80
Новые биоактивные фосфорорганические соединения – перспективные кандидаты для разработки противоопухолевых и противомикробных препаратов	81
5-(Алкиламино)-7-аминоазоло[1,5- <i>a</i>]пиримидин-6-карбонитрилы: подходы к синтезу и противоопухолевая активность	82
Новый каталитический метод синтеза циклических азапероксидов, обладающих высокой цитотоксической активностью	84
Синтез и цитотоксическая активность терпеноидных димеров с азаполициклическими спейсерами	85
Каталитический синтез и цитотоксическая активность мостиковых бициклических азапероксидов	86
Синтез и цитотоксическая активность <i>N</i> -[(алкилсульфанил)метил]- и <i>N</i> -[(арилсульфанил)метил]бензамидов	87
III. Новые системы доставки, нанокompозиты, материалы для терапии и диагностики	89
Эмульсии Пикеринга, стабилизированные пластинчатыми нано- кристаллами целлюлозы, для пероральной доставки донепезила	89
Гидрогели метотрексата на основе <i>каппа</i> -каррагинана: дизайн, физико-химические и фармакологически значимые свойства	90
Новые многокомпонентные кристаллы амитриптилина с контролируемым высвобождением	92
Цинковая соль гиалуроновой кислоты: разработка назальной композиции для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей	93
Водорастворимые полиэлектролиты на основе <i>N</i> -виниламидов, винилсахаридов, ненасыщенных производных карбоновых кислот как высокоэффективные противовирусные средства	94
Конъюгаты метотрексата с наночастицами Au и FeO _x : антибактериальный и противоопухолевый потенциал	95
Направленный синтез гидроксипатитсодержащего покрытия для контроля скорости биорезорбции магниевых имплантатов	97

Гибридные smart-покрытия с таргетной доставкой активных компонентов для магниевых имплантатов.....	99
Функциональные стеклокерамические материалы (биостекла) на основе Bioglass 45S5	100
IV. Компьютерные технологии	102
РНУТО4HEALTH – база данных фитоконпонентов фармакопейных лекарственных растений России	102
Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника	105

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

*Утверждено на заседании Бюро ОХНМ 26.12. 2017 г.
с учетом поправок, внесенных Бюро ОХНМ 03.02.2023 (по п.12) и 15.09.2023
(по составу научного совета)*

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 Отделения 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 молекулярной 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

Иващенко Андрей Александрович	Д.т.н. Профессор РАН	МФТИ, ЦВТ «ХимРар»
Краснов Виктор Павлович	Д.х.н., профессор	ИОС УРО РАН
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. Противомикробные лекарственные средства

I.1.1. Противовирусные лекарственные средства

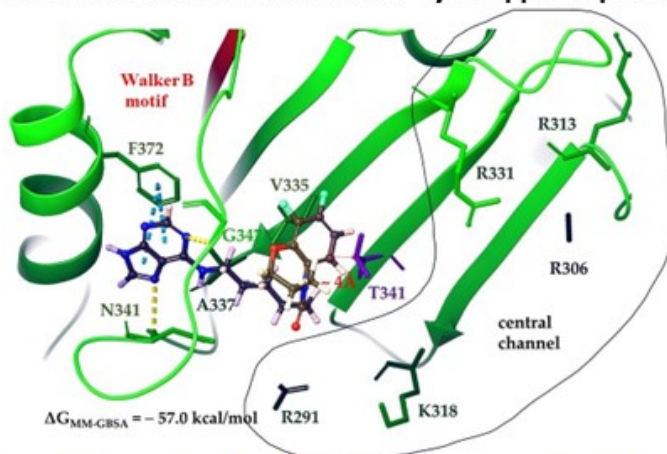
Большая субъединица терминазы вируса простого герпеса человека – перспективная мишень для создания противогерпетических препаратов

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
(Екатеринбург)*

Вирус простого герпеса 1 типа (ВПГ-1) – широко распространенный возбудитель, характеризующийся рецидивирующими инфекциями. Противовирусные препараты первой и второй линии для лечения ВПГ избирательно ингибируют ДНК-полимеразу герпесвируса.

Ранее нами синтезированы конъюгаты пурина, среди которых выявлено соединение-лидер, селективно ингибирующее ВПГ-1 в культуре клеток, включая ацикловир-устойчивые штаммы. Для установления биомишени проведен отбор клонов ВПГ-1, устойчивых к соединению-лидеру, выполнено секвенирование их ДНК-клонов. При сравнении с эталонным родительским штаммом ВПГ-1/L₂ идентифицирована мутация, предположительно связанная с лекарственной устойчивостью, а именно мутация аминокислотного остатка T321I в гене UL15, кодирующем большую субъединицу фермента терминазы вируса герпеса. Молекулярное моделирование позволило оценить сродство и динамику связывания соединения-лидера с предполагаемым сайтом связывания терминазы. Полученные результаты позволяют предположить, что соединение-лидер, связываясь с белком pUL15, влияет на терминазный комплекс ВПГ. Открытие антигерпетических агентов, воздействующих на другие биомишени, помимо ДНК-полимеразы, расширит наши возможности борьбы с ВПГ-инфекциями, в том числе с инфекциями, устойчивыми к базовым препаратам.

Расположение лиганда в альтернативном сайте связывания субъединицы UL15



Krasnov V.P., et al. Large Subunit of the Human Herpes Simplex Virus Terminase as a Promising Target in Design of Anti-Herpesvirus Agents. *Molecules* **2023**, 28 (21), 7375

Руководитель работы – д.х.н., проф. В.П. Краснов.

Исполнители: д.х.н. Г.Л. Левит, д.х.н. Д.А. Груздев, О.А. Воздвиженская (ИОС УрО РАН); д.б.н., проф. Г.А. Галегов, к.б.н. В.Л. Андропова (Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ); д.б.н. А.В. Белявский, О.Ф. Кандараков (ИМБ РАН); к.б.н. С.С. Борисевич (УИХ УФИЦ РАН).

***N*-Фенил-1-(фенилсульфонил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-амины – новый класс нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1**

ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (Москва)

Современная высокоактивная антиретровирусная терапия произвела революцию в лечении больных, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), превратив его из смертельной болезни в потенциально хроническое заболевание, однако у многих пациентов с течением времени развиваются тяжелые сопутствующие заболевания. К ним в первую очередь относятся неврологические осложнения, такие как ВИЧ-ассоциированные нейрокогнитивные расстройства, часто связанные с когнитивными и/или двигательными функциональными симптомами. Нами осуществлен дизайн, синтез и проведено подробное изучение нового класса *N*-фенил-1-(фенил-сульфонил)-1*H*-1,2,4-триазол-3-аминов, мишенью для которых служит обратная транскрип-

таза ВИЧ, и которые направлены на предотвращение развития нейрокогнитивных расстройств при длительном лечении. Лидирующая многообещающая молекула, 12126065, проявляла очень высокую противовирусную активность против ВИЧ-1 дикого типа в клетках TZM ($EC_{50} = 0,24$ нМ) при цитотоксичности ($CC_{50} = 4,8$ мкМ), а также продемонстрировала активность против всех других клинически значимых мутантов ВИЧ.

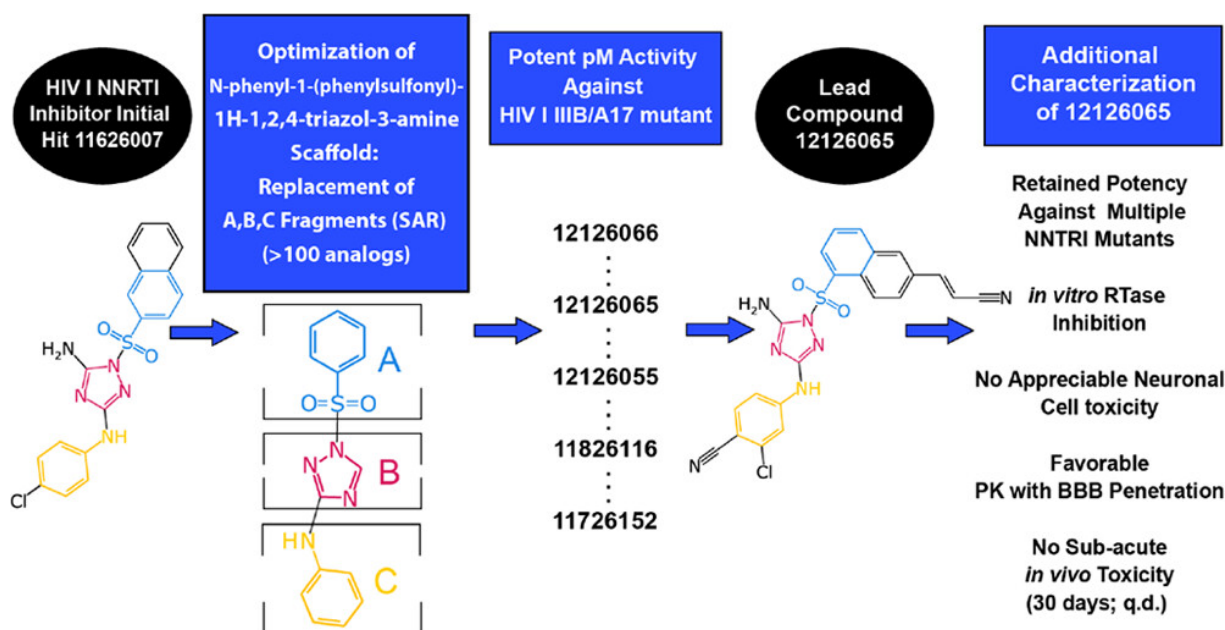


Рисунок 1. Разработка лидирующего соединения 12126065

Производное триазола 12126065 также продемонстрировало отсутствие острой или подострой токсичности в экспериментах *in vivo*, хорошее проникновение в мозг *in vivo* и минимальную нейротоксичность в экспериментах с нейронами мышей при концентрациях до 10 мкМ, с 50% концентрацией цитотоксичности ($TC_{50} > 100$ мкМ), что значительно ниже EC_{50} .

Публикации:

Lane T., Makarov V., Nelson J., Meeker R.B., Sanna G., Riabova O., Kazakova E., Monakhova N., Tsedilin A., Urbina F., Suchy A., Ekins S. N-phenyl-1-(phenylsulfonyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amine as a new class of HIV-1 non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2023, 66(9): 6193-6217. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c02055.

Руководитель работы – д.х.н. Макаров В.А.; исполнители – О.Б.Рябова, Е.С.Казакова, А. Цедиллин, Т. Лайн, Ш.Экинс (Коллаборатив Фарма), Дж. Нельсон (Университет Северной Каролины).

Катионы нитрозония как цитотоксические противоопухолевые, антибактериальные и противовирусные вещества

ФИЦ химической физики им. Н.Н. Семёнова РАН (Москва)

Катионы нитрозония (NO^+), высвобождающиеся из динитрозильных комплексов железа (ДНКЖ) с тиолсодержащими лигандами при их распаде под действием производных дитиокарбамата, оказывают токсическое действие *in vivo* на злокачественные опухоли, бактерии и вирусы. Этот эффект продемонстрирован в отношении перевивной опухоли карциноме Льюиса, культуры клеток *Escherichia coli* и вируса *SARS-CoV-2*. Предполагается, что цитотоксическое действие NO^+ на эти биообъекты обусловлено S-нитрозирующим действием этих катионов на жизненно важные тиолсодержащие белки.

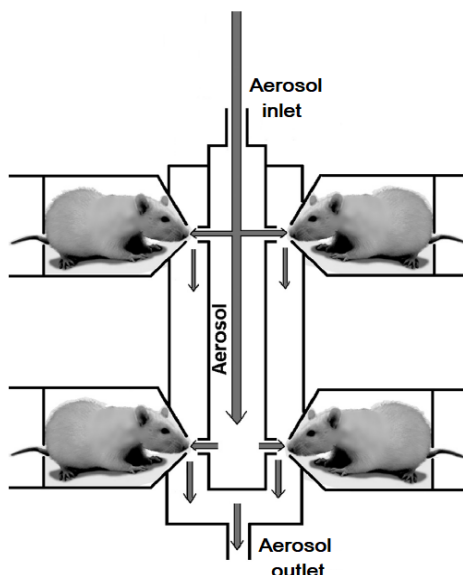


Рис.1. Схема ингаляционного эксперимента с использованием камер «Nose Only».

Подавление размножения вируса *SARS-CoV-2* в организме сирийских хомячков проводилось следующими образом. Инфицированным животным, помещённым в закрытую камеру, подавали воздух и в течение 30 минут распылённый на небулайзере раствор биядерных ДНКЖ с глутатионом (Б-ДНКЖ-GSH), а затем через 30 минут распылённый раствор диэтилдитиокарбамата натрия (Na-ДЭТК). В небулайзер вводили 10 мл 10 мМ растворов Б-ДНКЖ-GSH и Na-ДЭТК. Такого рода введение препаратов этих соединений проводилось в течение 4 суток, дважды в сутки. За это время по данным ОТ-ПЦР метода содержание РНК вируса в тканях носовой полости инфицированных хомячков снижалось в 16 раз, а в ткани лёгкого – в 20 раз. Методом тит-

рования вируса на культуре клеток Vero б показано снижение титра коронавируса в тканях носовой полости в 200 раз, а в тканях лёгких – в 20 раз. Этот результат показывает, что на основе ДНКЖ с тиолсодержащими лигандами + производные дитиокарбамата могут быть созданы лекарства для лечения коронавирусных инфекций (типа COVID-19).

Руководитель работы — д.б.н., проф. Ванин А.Ф.

Исполнители — к.б.н. Микоян В.Д., к.б.н. Ткачев Н.А.

Организация-соисполнитель – Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора РФ (Кольцово, Новосибирская область).

Публикации:

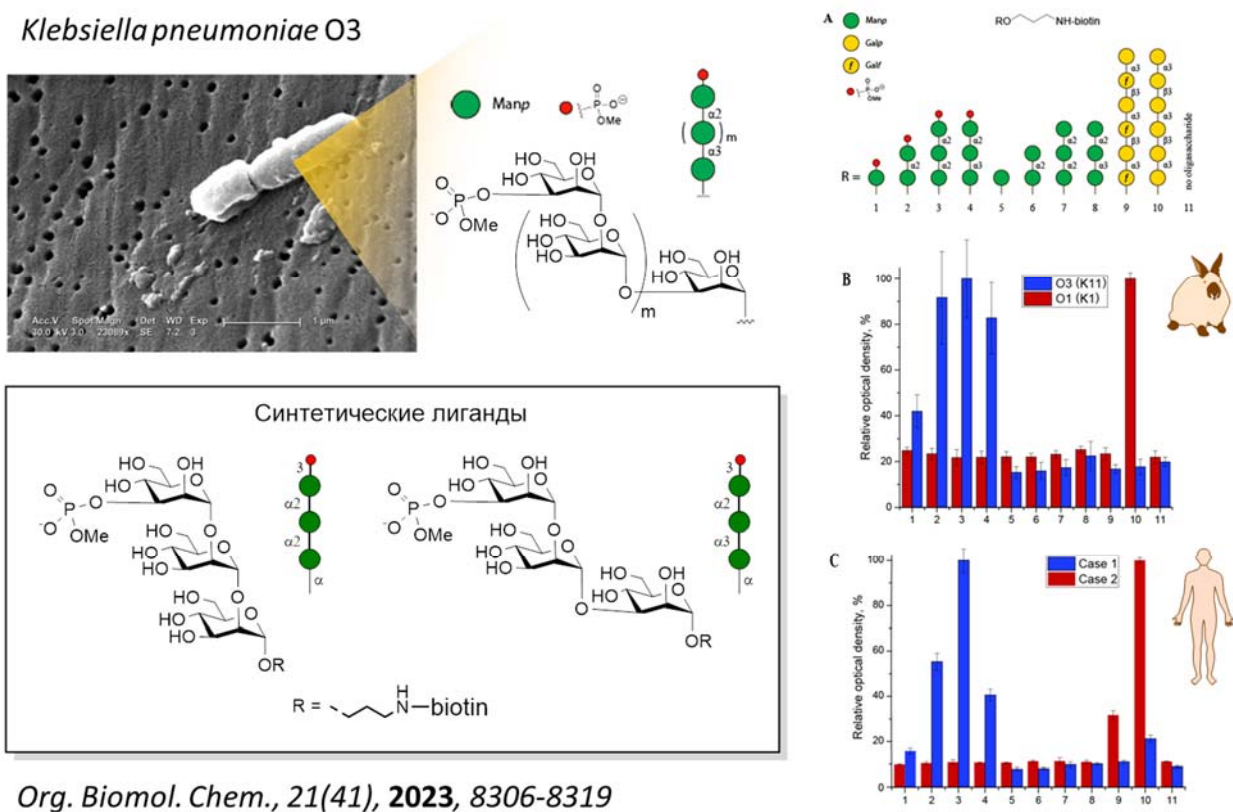
А.В. Шиповалов, А.Ф. Ванин, О.В. Пьянков, Е.Г. Багрянская, В.Д. Микоян, Н.А. Асанбаева, В.Я. Попкова. Противовирусная активность катионов нитрозония в отношении SARS-CoV-2 на модели сирийских хомячков // Биофизика, 2022, 67, 969-981;

Ванин А.Ф. Позитивное (регуляторное) и негативное (цитотоксическое) действие динитрозильных комплексов железа на живые организмы // Биохимия, 2022, 87, 1739-1760.

I.1.2. Антибактериальные и противогрибковые лекарственные средства

Впервые синтезированы и исследованы иммунохимические свойства олигосахаридов, отвечающих фрагментам O-антигенных полисахаридов *Klebsiella pneumoniae* O3

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва)



Впервые проведен стереонаправленный синтез олигосахаридов, отвечающих терминальным фрагментам O-цепи липополисахарида (ЛПС) патогенной бактерии *Klebsiella pneumoniae* серотипа O3, а также их биотинилированных конъюгатов. В сотрудничестве с коллегами из НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва), ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России (Ростов-на-Дону), ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (Санкт-Петербург) с использованием специально разработанного метода для анализа антигенных свойств олигосахаридов, установлены иммунодетерминантные фрагменты O3-антигена, что

создало основу для последующей разработки вакцины против госпитальных инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae* O3, – опаснейшего заболевания, характеризующегося тяжелым течением и высокой летальностью.

Руководители работы – чл.-корр. РАН Н.Э. Нифантьев и д.х.н. В.Б. Крылов, ответственные исполнители – д.м.н. Е.А. Курбатова и Е.М. Денисова.

Публикации:

A.S. Solovev, E.M. Denisova, E.A. Kurbatova, O.Y. Kutsevalova, L.G. Boronina, V.A. Ageevets, S.V. Sidorenko, V.B. Krylov, N.E. Nifantiev “Synthesis of methylphosphorylated oligomannosides structurally related to lipopolysaccharide O-antigens of *Klebsiella pneumoniae* serotype O3 and their application for detection of specific antibodies in rabbit and human sera”, *Org. Biomol. Chem.*, **2023**, 21(41), 8306-8319, doi:10.1039/d3ob01203d.

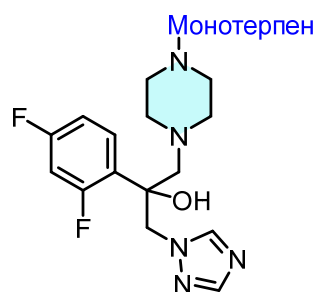
Новые монотерпенсодержащие азолы, перспективные противогрибковые лекарственные средства

Новосибирский институт органической химии СО РАН

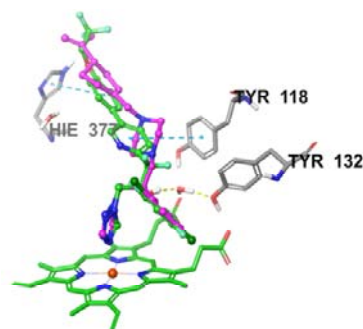
Грибковые инфекции представляют собой серьезную угрозу здоровью и связаны не менее чем с 1.5 миллионами смертей во всем мире ежегодно. Разработка новых противогрибковых препаратов является сложной задачей, поскольку грибы являются эукариотами, и многие потенциальные мишени для лечения также встречается и у людей, увеличивая риск токсичности. Азолы уже давно являются противогрибковыми средствами первой линии в борьбе с грибковыми инфекциями. Однако появление штаммов с лекарственной устойчивостью и связанное с этим увеличение смертности от системных микозов вынуждает разрабатывать препараты нового поколения. Нами, совместно с Университетом Хаджеттепе, Анкара, Турция, найдены новые гибриды, сочетающие азольное ядро и монотерпеновый фрагмент посредством пиперазинового линкера.

Полученные гибриды продемонстрировали выдающуюся активность против широкого спектра грибковых штаммов с отличными значениями минимальной ингибирующей концентрации (МИК) как против флуконазол-чувствительных, так и против флуконазол-устойчивых штаммов *Candida spp.* Соединения с куминовым и пиненовым фрагментами продемонстрировали до

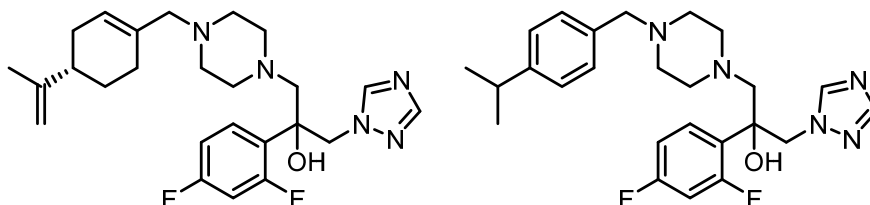
100 раз более низкие значения МИК, чем флуконазол, в отношении азол-устойчивых клинических изолятов. Таким образом, получены новые производные азолов, содержащие монотерпеновый фрагмент, а также показана их высокая противогрибковая активность широкого спектра действия. Исследования выполнены в рамках гранта РФФ № 22-73-00046.



МИК <0.004 мкг/мл
против *Candida* spp



Связывание с ферментом CYP51



Превосходят до 100 раз по активности флуконазол в отношении клинических изолятов *Candida parapsilosis* and *Candida glabrata*

Авторы: **Руководитель работ** – член-корр. РАН д.х.н. Н.Ф. Салахутдинов.

Ответственные исполнители от НИОХ СО РАН: проф. РАН, д.х.н. К.П. Волчо, к.х.н. Н.С. Ли-Жуланов.

Публикации:

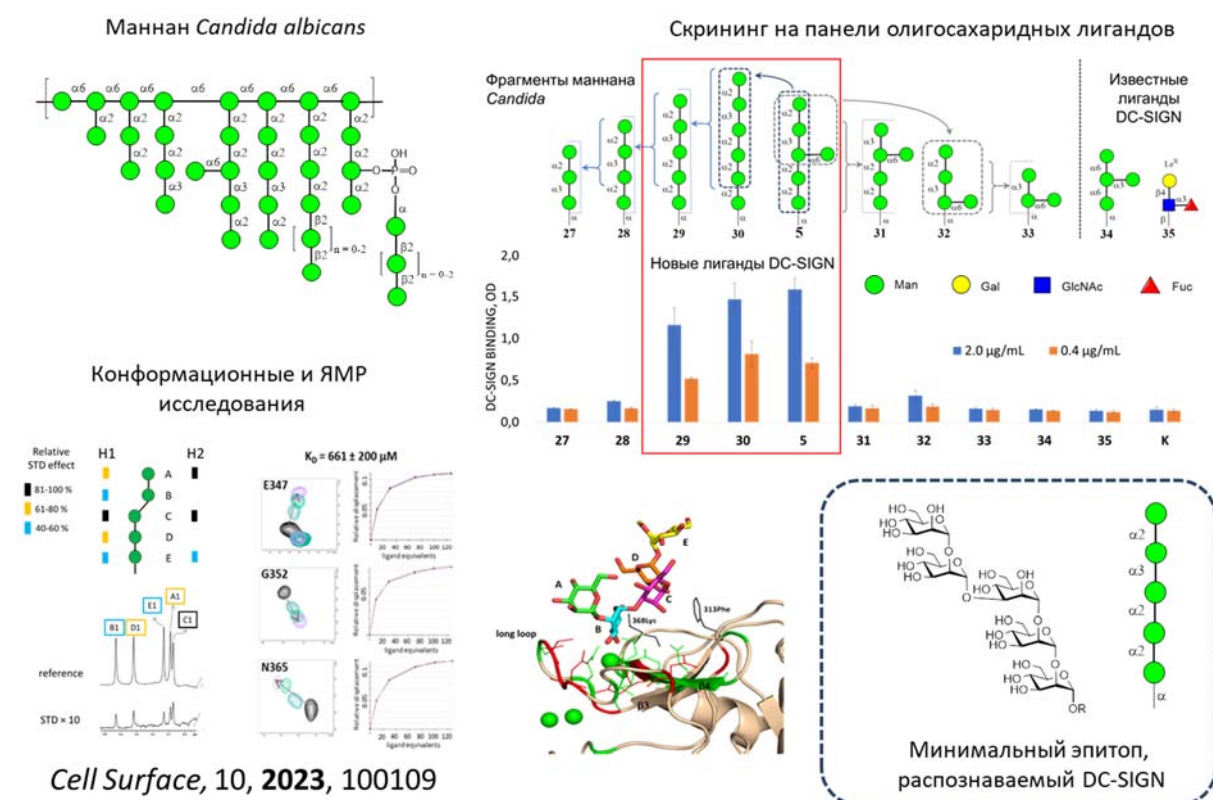
Antibiotics 12, 5, 818. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050818>

Впервые установлена структура высокоаффинного лиганда рецептора DC-SIGN, входящего в состав маннана *Candida albicans*

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва)

Рецептор DC-SIGN, экспонированный на дендритных и некоторых других иммунных клетках играет важную роль в формировании защитной реакции

иммунной системы человека. Долгое время имелась противоречивая информация о структуре углеводных лигандов данного рецептора, экспонированных на поверхности клеток патогенов, распознавание которых индуцирует формирование защитной реакции иммунной системы. В частности, сообщалось, что такими лигандами являются производные олигосахаридов 34 и 35 (см. рисунок), а также то, что наиболее активный лиганд входит в состав гетерогенного разветвленного полисахарида маннана, экспонированного на клеточной мембране *Candida albicans* и ряда других микопатогенов.



С использованием панели специально синтезированных олигосахаридов, родственных основным типам грибковых полисахаридов, была выявлена группа высокоспецифичных лигандов DC-SIGN, несопоставимо более активных, чем известные ранее соединения. Найденные лиганды включают пентаманнозидный фрагмент, состоящий из последовательности маннозных звеньев, соединенных между собой α -(1 \rightarrow 2)- и α (1 \rightarrow 3)-связями. Проведенные конформационный анализ, теоретический экспериментальный докинг (ЯМР-STD), а также ЯМР-титрование позволили установить топологию углевод-белкового распознавания и выявить структуру эпитопа, вовлечённого во взаимодействие с DC-SIGN. Он не является общим для всех видов грибов, что

может объяснять видоспецифический характер распознавания патогенов через рецептор DC-SIGN.

Показано, что найденные высокоаффинные лиганды DC-SIGN являются не только инструментами для исследований механизмов врожденного иммунитета и антикандидозной защиты, но и создали основу для дизайна иммуномодуляторов и компонентов вакцин, которые уже ведутся авторами исследования.

Руководители работы – член-корр. РАН Н.Э. Нифантьев и д.х.н. В.Б. Крылов.

Ответственные исполнители – д.х.н. Д.В. Яшунский, А.Д. Титова; в сотрудничестве с коллегами из Университетов Бильбао (Испания) и Эксетера (Великобритания).

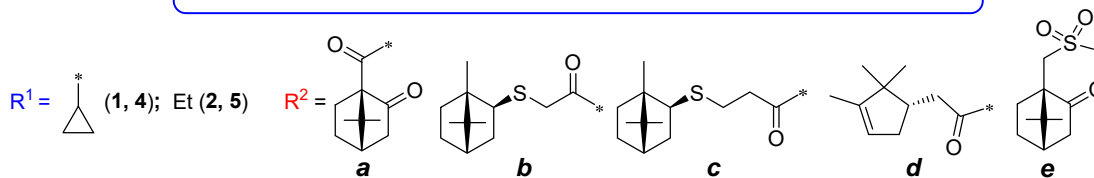
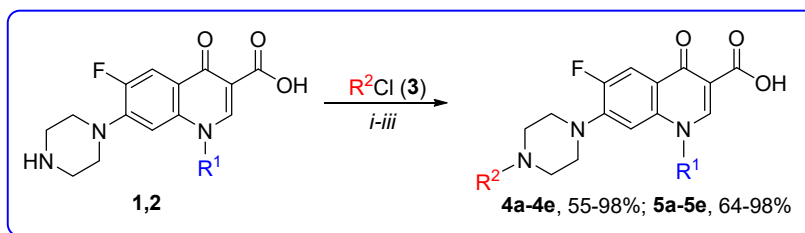
Публикации:

V.B. Krylov, M.Gómez-Redondo, A.S. Solovev, D.V. Yashunsky, A.J.P. Brown, M.H.T. Stappers, N.A.R. Gow, A. Ardá, J. Jiménez-Barbero, N.E. Nifantiev, “Identification of a new DC-SIGN binding pentamannoside epitope within the complex structure of *Candida albicans* mannan”, *The Cell Surface*, 10 (2023) 100109, doi:10.1016/j.tcs.2023.100109.

Синтез конъюгатов ципрофлоксацина и норфлоксацина с монотерпеноидами и их антибактериальная активность

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Впервые осуществлен синтез конъюгатов ципрофлоксацина и норфлоксацина с монотерпеноидами, изучена их антибактериальная активность против грамположительных метициллин-чувствительного и метициллин-резистентного штаммов *Staphylococcus aureus* (MSSA и MRSA), грамотрицательной бактерии *Pseudomonas aeruginosa*, а также противогрибковая активность против *Candida albicans*. Для наиболее активных терпенофторхинолоновых конъюгатов в большинстве случаев установлено отсутствие цитотоксичности в отношении легких эмбриона коровы.



i) SOCl_2 , MeOH, refl.; ii) для **a-d**: Et_3N , Me_2CO , r.t; для **e**: Et_3N , $i\text{PrOH}:\text{CHCl}_3$ (5 : 1), reflux; iii) LiOH, THF, H_2O

Способность микроорганизмов вырабатывать резистентность к существующим антибиотикам ставит задачу поиска новых антибактериальных и противогрибковых субстанций, к которым бактерии и грибы еще не выработали резистентность. Одним из подходов преодоления резистентности является модификация действующих антибиотиков. Фторхинолоны второго поколения (ципрофлоксацин **1** и норфлоксацин **2**) вовлечены в реакцию с терпеновыми ацилхлоридами **3a-d** и сульфохлоридом **3e**, в результате чего получена серия производных с камфановым (борнановым) и камфоленовым фрагментами, показавших большой потенциал для применения их в качестве антибиотиков.

Установлено, что ципрофлоксаиновые производные **4** во всех случаях обладают большей активностью в отношении *S. aureus* по сравнению с норфлоксаиновыми **5**. Наибольшая активность в отношении *S. aureus* обнаружена у соединения **4b** (MIC 0.5 мкг/мл), активность которого сравнима с активностью ципрофлоксацина (MIC 1 мкг/мл), однако его токсичность (IC_{50} 19 мкг/мл) ограничивает практическое применение. Камфоленовое производное **4d** (MIC 1 мкг/мл) незначительно уступает в активности соединению **4b**, но, в отличие от него, не является токсичным (IC_{50} 363 мкг/мл). Сульфонамиды **4e**, **5e** не обладают антибактериальной активностью в отношении *S. aureus*, но для них обнаружена высокая активность в отношении гриба *C. albicans* 703 (MIC 8 и 64 мкг/мл соответственно) по сравнению с флуконазолом (MIC 512 мкг/мл). Присоединение терпеновых фрагментов к структуре фторхинолонов приводит к полному исчезновению активности последних в отношении *P. aeruginosa*.

Производные **4e** и **4d** являются перспективными антибактериальными и противогрибковыми соединениями для практического применения.

Руководитель работы – д.х.н., с.н.с. С.А. Рубцова

Исполнители – к.х.н. Е.С. Изместьев, к.х.н. С.В. Пестова

Публикация:

Izmest'ev, E.S.; Pestova, S.V.; Kolesnikova, A.I.; Baidamshina, D.R.; Kayumov, A.R.; Rubtsova, S.A. Terpene-Functionalized Fluoroquinolones as Potential Antimicrobials: Synthesis and Properties. ChemMedChem. 2023, e202300358, doi:10.1002/cmdc.202300358.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 21-13-00245). Исследования антибактериальной и противомикробной активности выполнены в НИЛ Молекулярная генетика микроорганизмов Института фундаментальной медицины и биологии Казанского федерального университета.

Синтез и биологическая активность четвертичных аммониевых соединений на основе пиридоксина и пентаэритрита

*ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»,
научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)*

Четвертичные аммониевые соединения (ЧАС) представляют собой важнейший класс антисептических и дезинфицирующих средств. В настоящее время интерес исследователей направлен на поиск ЧАС, обладающих низкой токсичностью и отсутствием выработки резистентности к ним микроорганизмов.

В продолжение проводимых в НОЦ фармацевтики систематических исследований ЧАС на основе пиридоксина, в настоящей работе в 4-5 стадий была получена библиотека из 22 новых бис-, трис- и тетракис-ЧАС на основе эфиров пентаэритрита и производных пиридоксина (рис. 1).

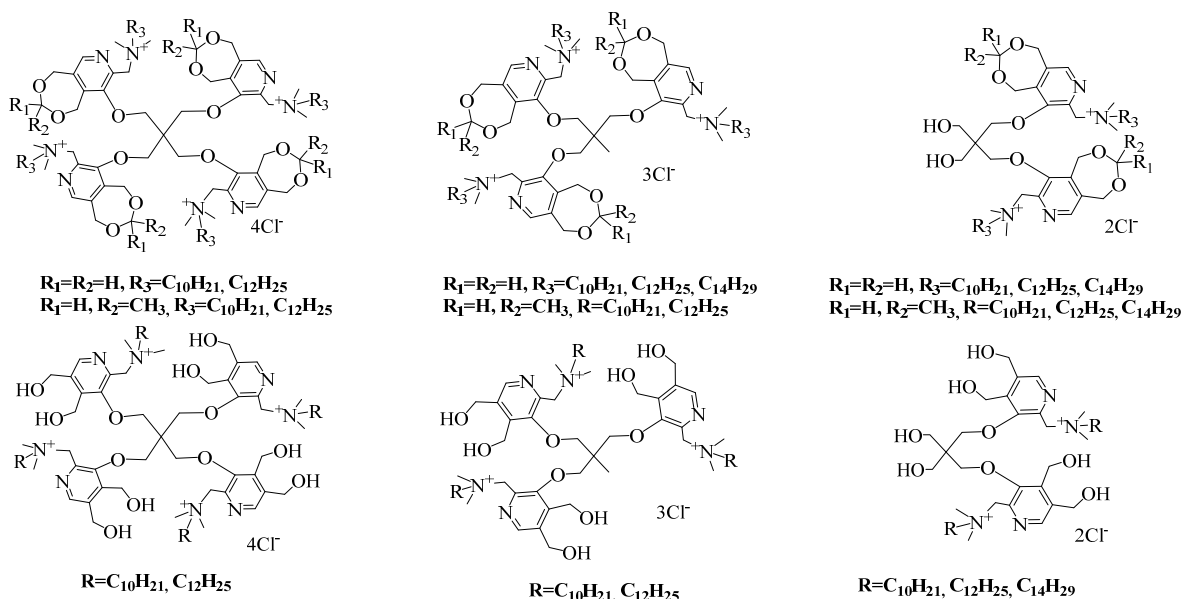


Рисунок 1. Структуры ЧАС на основе эфиров пентаэритрита и пиридоксина

По результатам скрининга антибактериальной активности на музейных и клинических штаммах бактерий, а также токсичности *in vitro* выявлены соединения-лидеры, обладающие сопоставимой или превосходящей коммерческие антисептики (мирамистин, бензалкония хлорид, хлоргексидин) активностью, а также меньшей токсичностью.

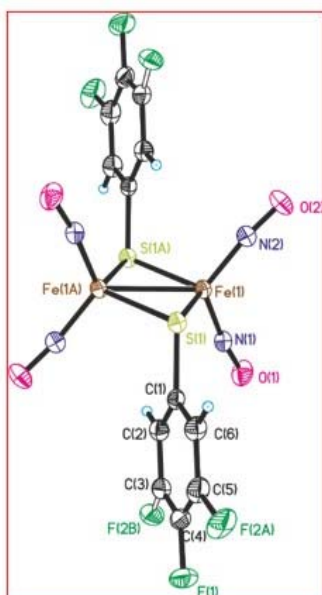
Руководители работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, исполнители – к.х.н. С.В. Сапожников, к.х.н. Н.В. Штырлин, к.х.н. М.Н. Агафонова, Е.С. Булатова, А.С. Биктимирова.

Новый донор оксида азота семейства миметиков нитрозильных ферредоксинов - эффективное антибактериальное фармакологическое вещество

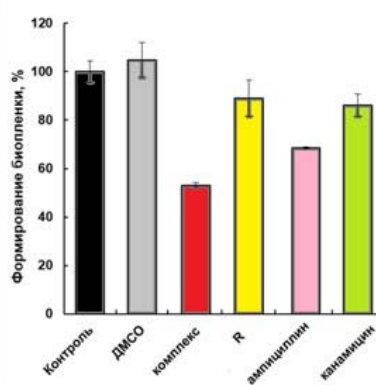
ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)

Впервые синтезирован комплекс железа состава $[Fe_2R_2(NO)_4]^0$ с $R = 3,4$ -дифтортиофенилом. Изучены его характеристики в твердой фазе и в растворах, а также NO-донирующие свойства, антибактериальная активность и цитотоксичность на нормальных клетках *Vero*. Установлено, что комплекс обладает антибактериальной активностью, превосходящей известное антибиотика канамицина в 4 раза и антибиопленочной активностью: на

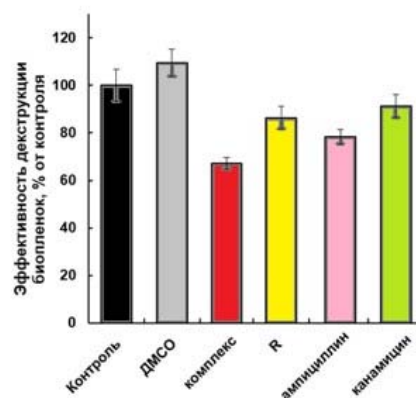
46% ингибирует формирование биопленок и на 32% разрушает сформированные биопленки *M. luteus*, превосходя действие препаратов сравнения канамицина и ампициллина. Комплекс при концентрациях, оказывающих антибактериальное действие, проявляет очень низкую токсичность для клеток млекопитающих и может рассматриваться в качестве прототипа антибактериального средства, действующего на принципах, отличных от механизмов действия существующих антибиотиков.



Молекулярная структура комплекса: один из атомов фтора разупорядочен по двум позициям с заселенностью 62 и 38%



Эффективность образования биопленки *M. luteus* при действии комплекса и его лиганда (R) в дозе МПК* (15,62 мкМ) через 24 ч. В сравнении с антибиотиками



Эффективность деструкции биопленки *M. luteus* при действии комплекса и его лиганда (R) в дозе МПК* (15,62 мкМ) через 24 ч. в сравнении с антибиотиками

***МПК - минимальная концентрация комплекса, подавляющая видимый рост бактерий в бульонной культуре**

Руководители работы – акад. С.М. Алдошин, д.х.н. Н.А. Санина, исполнители – А.С. Конюхова, Д.В. Корчагин, Н.С. Ованесян, А.В. Куликов, В.А. Мумятова, А.А.Терентьев.

Публикации:

Н. А. Санина, А. С. Конюхова, Д. В. Корчагин, Н. С. Ованесян, А. В. Куликов, В. А. Мумятова, А. А. Терентьев, С. М. Алдошин, Влияние F-заместителей в тиофенолиле на строение и свойства μ_2 -S (дифторфталат)тетранитрозильных биядерных комплексов железа // *Журнал неорганической химии*, 2023, Т. 68, № 9, стр. 1165-1180.

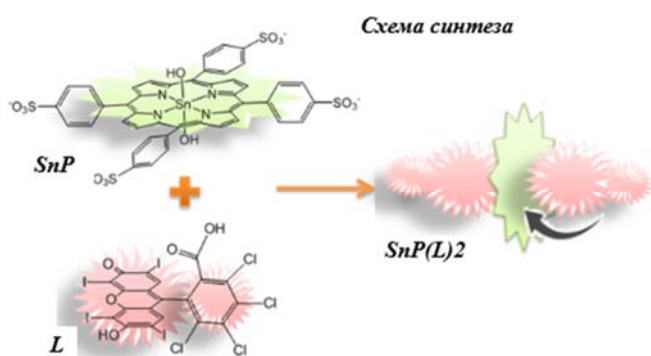
Дизайн гибридных флуорофоров на основе гидрофильных порфиринов и ксантеновых красителей - перспективных препаратов с антимикробной активностью

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (Иваново)

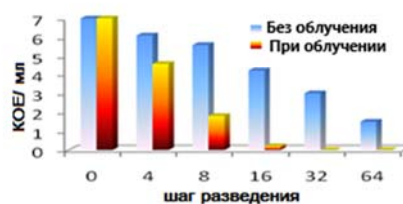
Ивановская государственная медицинская академия

Министерства здравоохранения РФ (Иваново)

С целью разработки нового поколения эффективных и малотоксичных препаратов для антимикробной фотодинамической терапии (АФДТ) были синтезированы гибридные материалы на основе гидрофильных анионных Sn(IV)-порфиринов (SnP) и ксантеновых красителей [L = Бенгальская Роза (BR) и Эритрозин (Er)]. Объединение в единую систему функциональных фрагментов различных классов соединений, за счет фотоиндуцированного переноса энергии между донором-ксантеном и акцептором-порфирином, позволило получить препараты, обладающие более высокими, по сравнению с индивидуальными компонентами системы, фотосенсибилизирующими свойствами и антибактериальной активностью по отношению к штаммам *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P FDA 209-P, *Escherichia coli* M-17 и *Candida albicans* ATCC 10231.



Антимикробная активность SnP(L)2 по отношению к *Staphylococcus aureus* при облучении (80 кДж/моль) и без облучения



Установлено, что координация молекул BR на порфиринате SnP повышает рост угнетения микробного роста (особенно по отношению к *Staphylococcus aureus*) при облучении. При этом гибридный флуорофор SnP(BR)2, в отличие от молекулы красителя BR, не вызывает окислительного стресса и не оказывает заметного цитотоксического действия на плазму крови, а его мембранно-повреждающее действие на цитоархитектуру эритроцитов проявляется только при высокой концентрации препарата ($> 10^{-4}$ М).

Руководители работы – д.х.н., проф. Н.Ж. Мамардашвили, д.м.н., доц. И.К. Томилова.

Исполнители – д.х.н., с.н.с. Г.М. Мамардашвили, к.х.н., м.н.с. А.Е. Лихонина, м.н.с. Е.Ю. Кайгородова, к.х.н., доц. Е.Л. Алексахина, к.б.н., доц. О.А. Пахрова, ст. лаб. Г.А. Гретченко, ст. лаб. Т.И. Поздышева.

I.2. Противоопухолевые лекарственные средства

Новое противоопухолевое фармакологическое вещество – мизолакрон

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва)

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто диагностируемое и второе по распространенности онкологическое заболевание мужчин, характеризующееся высоким уровнем андрогенов, повышенной экспрессией андрогеновых рецепторов (АР), наличием сплайс-вариантов АР и мутантных форм рецепторов и соответствующих белков-коррегуляторов; а также множественными нарушениями взаимодействия сигнального пути АР с другими сигнальными путями клетки. Осложненные формы РПЖ (кастрационно-резистентный рак предстательной железы – КРРПЖ) характеризуются повышением экспрессии АР и синтезом мутантных форм АР со сниженной специфичностью к лигандам, что приводит к множественной лекарственной устойчивости злокачественного новообразования. В связи с этим поиск новых структур, способных подавлять активность самих андрогеновых рецепторов (в том числе его мутантных вариантов) и связанных с ним сигнальных путей, является важной фундаментальной задачей, имеющей практическое значение.

Ранее в лаборатории синтеза физиологически активных соединений ИБМХ было синтезировано 46 гибридов 21-норпрегнена с различными гетероциклическими заместителями, исследована их биологическая активность и найдена корреляция структура–биологическая активность для данного класса соединений. Полученные данные позволили предположить, что замена 21-норпрегненового скаффолда на андростеновый позволит значительно повысить противораковую активность соединений. В связи с этим была синтезирована серия новых производных андростена, содержащих в своем составе оксазолиновый цикл с различными заместителями (рис. 1).

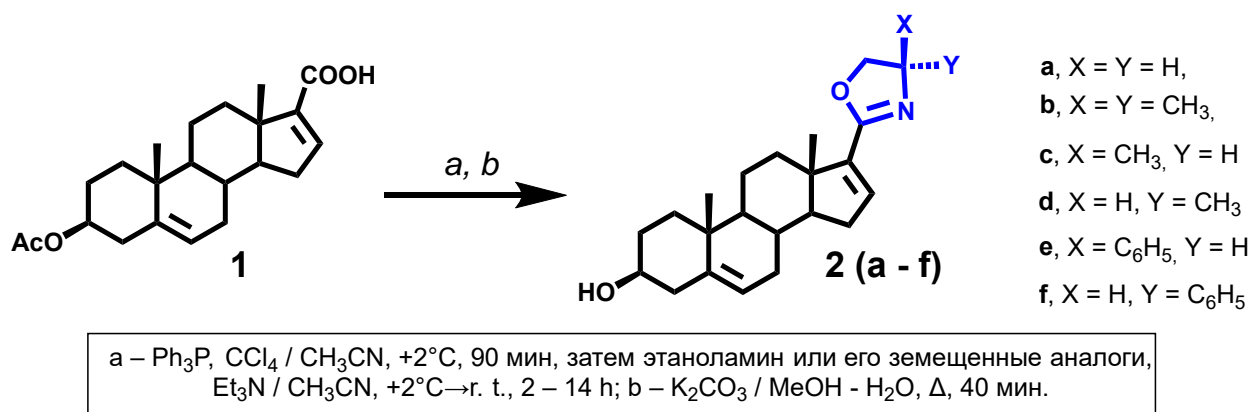


Рисунок 1 – Схема синтеза оксазолиновых производных андростена.

Соединения были исследованы на антипролиферативную активность в культурах андроген-зависимых (LNCaP) и андроген-независимых (PC-3) клеток карциномы простаты (табл. 1).

Таблица 1 – Антипролиферативный эффект соединений **2(a-f)**

Соединение	2a	2b	2c	2d	2e	2f	абиратерон
LNCaP, IC ₅₀ (μM)	2.2 ± 0.6	2.7 ± 0.5	2.7 ± 0.3	2.9 ± 0.5	9.0 ± 2,1	3.0 ± 0.5	13.6 ± 4.9
PC-3, IC ₅₀ (μM)	2.3 ± 0.6	5.1 ± 1.0	11.6 ± 2.5	21.4 ± 3.0	36.0 ± 4.1	6.7 ± 1.8	17.2 ± 5.2

Наибольшую активность проявило соединений, не имеющее заместителей в оксазолиновом цикле, которое назвали мизолакроном.

Для мизолакрона был исследован проапоптотический эффект в культуре клеток PC-3. Мизолакрон проявлял дозозависимую цитотоксическую активность и постепенно снижал долю живых клеток (до 10,21±2,03% при 40 мкМ), что хорошо согласуется с результатами МТТ-теста. Мизолакрон был более токсичным (69,10 ± 3,83% живых клеток), чем абиратерон (84,49 ± 2,16% живых клеток), даже при самой низкой концентрации 10 мкМ. Снижение доли живых клеток было связано с увеличением доли апоптотических и мертвых клеток (рис. 2).

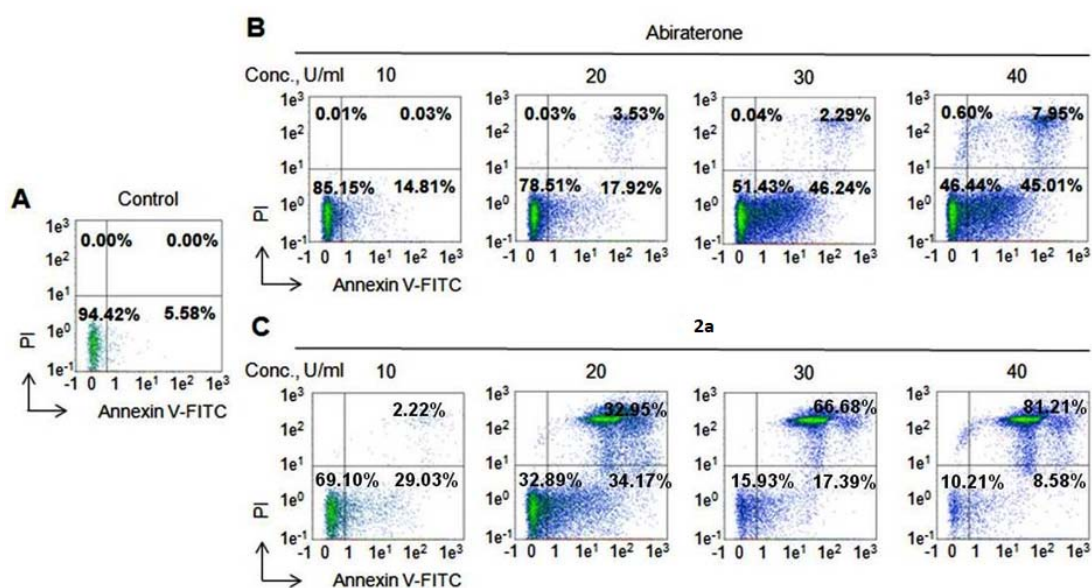


Рисунок 2 – Влияние абиратерона и мизолаксона на апоптоз клеток РС-3

Руководители работы – к.х.н. В.А. Золотцев, д.б.н., проф. А.Ю. Мишарин, исполнители – А.М. Корольчук, А.С. Латышева.

Публикации:

A.S. Latysheva, V.A. Zolottsev, A.V. Veselovsky, K.A. Scherbakov, G.E. Morozovich, D.D. Zhdanov, R.A. Novikov, A.Y. Misharin, Oxazolinyl derivatives of androst-16-ene as inhibitors of CYP17A1 activity and prostate carcinoma cells proliferation: Effects of substituents in oxazolinyl moiety, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* - 2023 – V. 230 - 106280

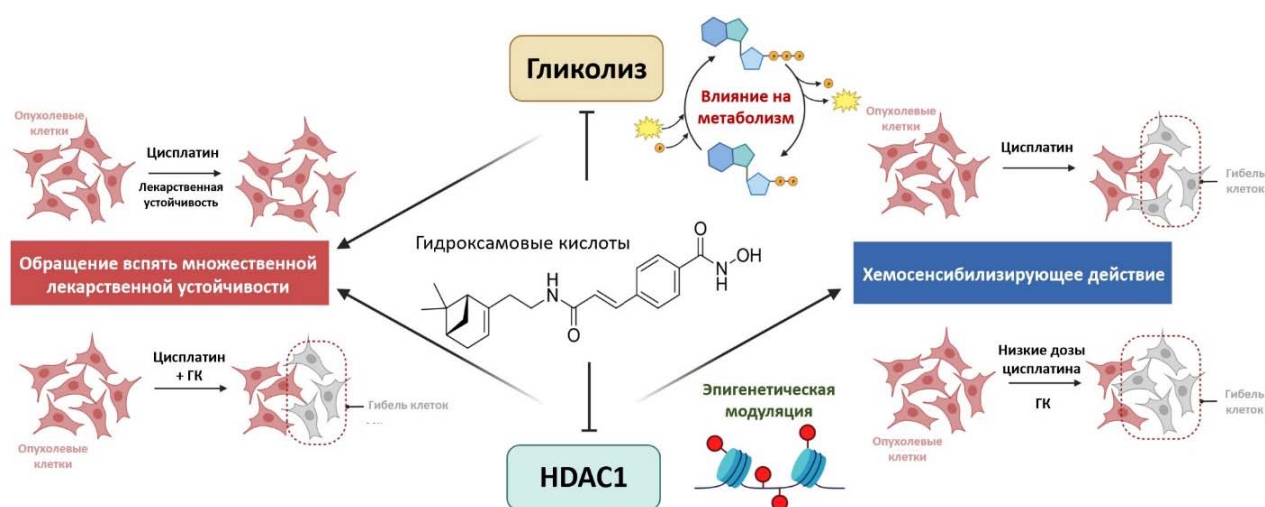
Гидроксамовые кислоты с бициклическим пинановым остовом как эпигенетические и метаболические регуляторы: многообещающие вещества при множественной лекарственной устойчивости

*Институт физиологически активных веществ
ФИЦ ПХФ и МХ РАН (Черноголовка)*

Хорошо известно, что опухолевые клетки используют широкий спектр адаптационных механизмов для формирования и поддержания резистентности к противоопухолевым препаратам, что делает актуальным определение перспективных методов лечения для решения проблемы преодоления множественной лекарственной устойчивости. Гидроксамовые кислоты, будучи био-

логически активными соединениями, в последние годы все чаще рассматриваются в качестве потенциально перспективных молекул для различного применения.

С целью разработки лекарственных препаратов нового поколения в данной работе был синтезирован ряд гидроксамовых кислот, содержащих *p*-замещенное ядро коричной кислоты и несущих бициклические пинановые фрагменты. Среди синтезированных соединений выявлена наиболее перспективная гидроксамовая кислота, содержащая фрагмент (–)-нопола в составе Саргруппы. Данное вещество обладает синергизмом с цисплатином, усиливая его противоопухолевый эффект и преодолевая резистентность к этому цитостатику, за счет ингибирования гистондеацетилазы 1 и гликолитической функции. В совокупности наши результаты демонстрируют, что применение гидроксамовых кислот с бициклическим пинановым каркасом можно считать эффективным подходом к эрадикации опухолевых клеток и преодолению лекарственной устойчивости при лечении злокачественных новообразований.



Руководитель работы – к.х.н. Неганова М.Е., ответственный исполнитель – к.б.н. Ю.Р. Александрова.

Организация-соисполнитель: Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Публикации:

Aleksandrova Y., Munkuev A., Mozhaitsev E., Suslov E., ... Neganova M. *Cancers* 2023, 15, 4985. <https://doi.org/10.3390/cancers15204985>.

**Модификация даунорубицина сесквитерпеновыми лактонами –
сохранение антипролиферативной активности
при сниженной кардиотоксичности**

*Институт физиологически активных веществ
ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФВ РАН)
(Черноголовка)*

Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики до сих пор применяют при лечении многих гематологических и солидных опухолей, несмотря на большой ряд побочных эффектов, включая кардиотоксические. Одним из подходов к уменьшению нежелательного действия этих препаратов является их модификация различными соединениями, в частности соединениями растительного происхождения.

Исследование новых конъюгатов даунорубицина с природными сесквитерпеновыми лактонами – эпоксиизоалантолактоном, изотелекином, телекином, дегидрокостуслактоном, костунолидом, сантамарином и рейнозином – выявило, что такая модификация не приводит к значительному снижению противоопухолевой активности. Практически все соединения проявляли цитотоксичность, близкую к активности даунорубицина – как на опухолевых, так и на псевдонормальных линиях клеток. Однако конъюгаты даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном и дегидрокостуслактоном показали наличие селективной токсичности в отношении опухолевых клеток.

Конъюгат с дегидрокостуслактоном проявлял типичный для исходного антрациклинового антибиотика эффект – блокаду клеток в G2/M фазе клеточного цикла и сходное влияние на морфологию клеток, которое выразилось в появлении отростчатых клеток. В то же время конъюгат с эпоксиизоалантолактоном подобным действием практически не обладал, но вызывал увеличение размеров клеток. При этом оба производных не индуцировали апоптоз в течение 48 ч эксперимента.

При изучении кардиотоксичности *in vivo* также установлено меньшее влияние конъюгата даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном на морфологию миокарда левого желудочка и кардиомиоциты крысы, чем после введения даунорубицина и его конъюгата с дегидрокостуслактоном.

По результатам исследований в качестве соединения-хита предложено производное даунорубицина с эпоксиизоалантолактоном, которое при сохранении высокой антипролиферативной активности вызывает менее выраженное кардиотоксическое действие *in vivo*.

Работа выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ РАН (№ FFSN-2021-0013) и проекта РНФ (№ 19-73-00343).



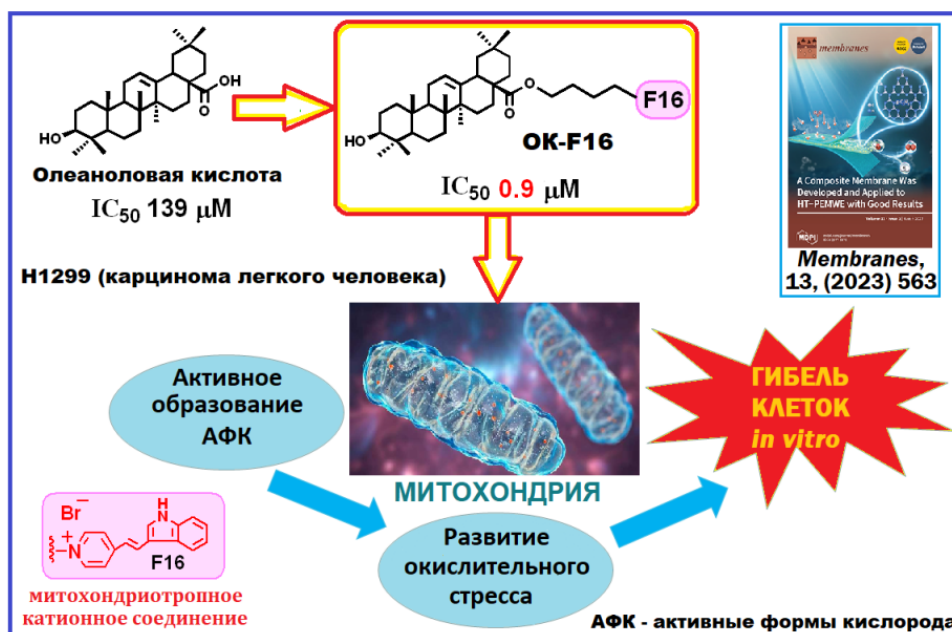
Руководитель работы – С.А. Пухов, к.х.н.

Ответственные исполнители – Л.В. Аникина, С.В. Афанасьева, А.А. Глоба, А.В. Семаков.

Синергетическое усиление противоопухолевой активности в конъюгатах тритерпеновых кислот с митохондриально-направленным катионным соединением F16

*Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа),
Марийский государственный университет (Йошкар-Ола)*

Получен новый тип митохондриально-направленных цитотоксических катионных производных природных тритерпеновых кислот. В основе разработки лежит идея соединения в одной молекуле фрагментов цитотоксического тритерпеноида и липофильного флуоресцентного соединения F16 (4-(1*H*-индол-3-ил-винил)пиридиния), отвечающего за транспорт молекулы через клеточные и митохондриальные мембраны.



В испытаниях на клеточных линиях аденокарциномы, рака молочной железы и здоровых фибробластов человека новые конъюгаты показали синергетическое усиление противоопухолевого действия по сравнению с исходными природными тритерпенами. Конъюгаты инициируют дисфункцию митохондрий, снижая эффективность окислительного фосфорилирования и потенциал митохондриальной мембраны, запуская гиперпродукцию органеллами активных форм кислорода. Последнее является одной из основных причин цитотоксического эффекта исследованных соединений.

Исследование выполнено за счет средств гранта РНФ №23-23-00098.

Авторы:

А.Ю. Спивак, Д.А. Недопёкина, М.В. Дубинин, К.Н. Белослудцев.

Публикация:

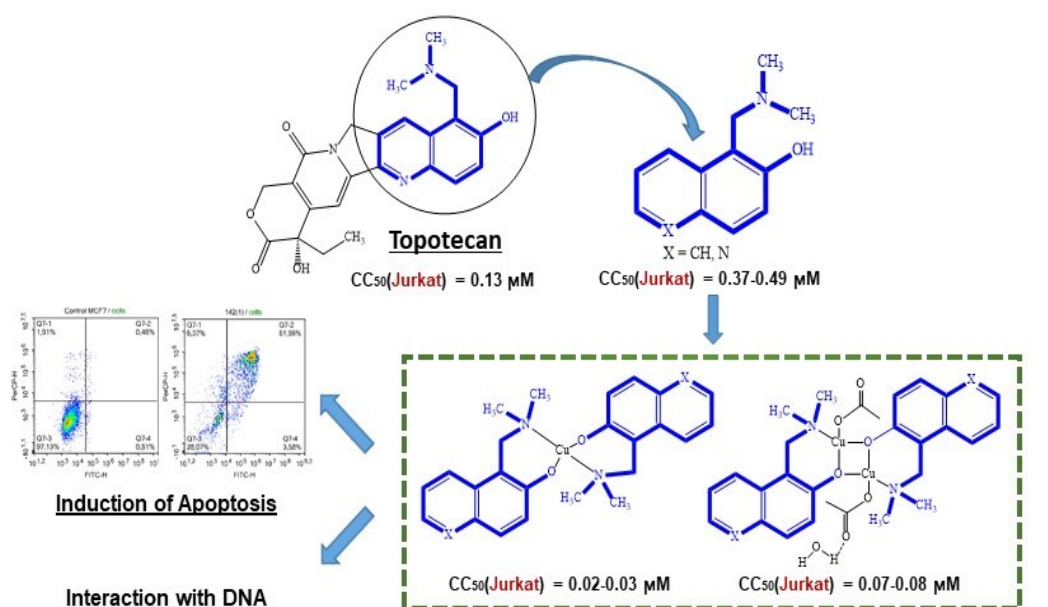
M.V. Dubinin et al. *Membranes*. 2023, 13, 563. <https://doi.org/10.3390/membranes13060563>.

Комплексы меди(II) с диметиламинотетил-производными 2-нафтола и 6-хиналинола: синтез, строение и противоопухолевая активность

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

1-(Диметиламино)метил-6-хинолиноловый каркас – структурный фрагмент молекулы противоракового препарата топотекан – был синтезирован нами для

использования в качестве лиганда для получения медьсодержащих комплексов. Впервые на основе 1-(*N,N*-диметиламино)метил-6-хинолинола и 1-(диметиламино)метил-2-нафтола синтезированы новые моно- и биядерные комплексы Cu(II). Методом РСА подтверждено строение моно- и биядерных комплексов Cu(II) с 1-аминометил-2-нафтолом. Показано, что моноядерный комплекс в упаковке образует мономерные молекулы, тогда как биядерный – макромолекулярные цепи. Полученные соединения проявляют цитотоксическую активность *in vitro* в отношении клеток Jurkat, K562, U937, MDA-MB-231, MCF7, T47D и HEK293. Исследована индукция апоптоза и влияние новых комплексов меди на клеточный цикл. Клетки проявляли более высокую чувствительность к моноядерному комплексу Cu(II) с 1-(*N,N*-диметиламино)метил-6-хинолинолигандом ($CC_{50}(\text{Jurkat})$ 0.02-0.03 μM). Все синтезированные комплексы Cu(II) обладали более высокой противоопухолевой активностью, чем препараты сравнения – противоопухолевые средства топотекан, камптотецин и Pt-содержащий цисплатин.



Metallomics, mfad037, <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfad037>

Руководитель работы – д.х.н., проф. В.Р. Ахметова, исполнитель – м.н.с. Э.М. Галимова.

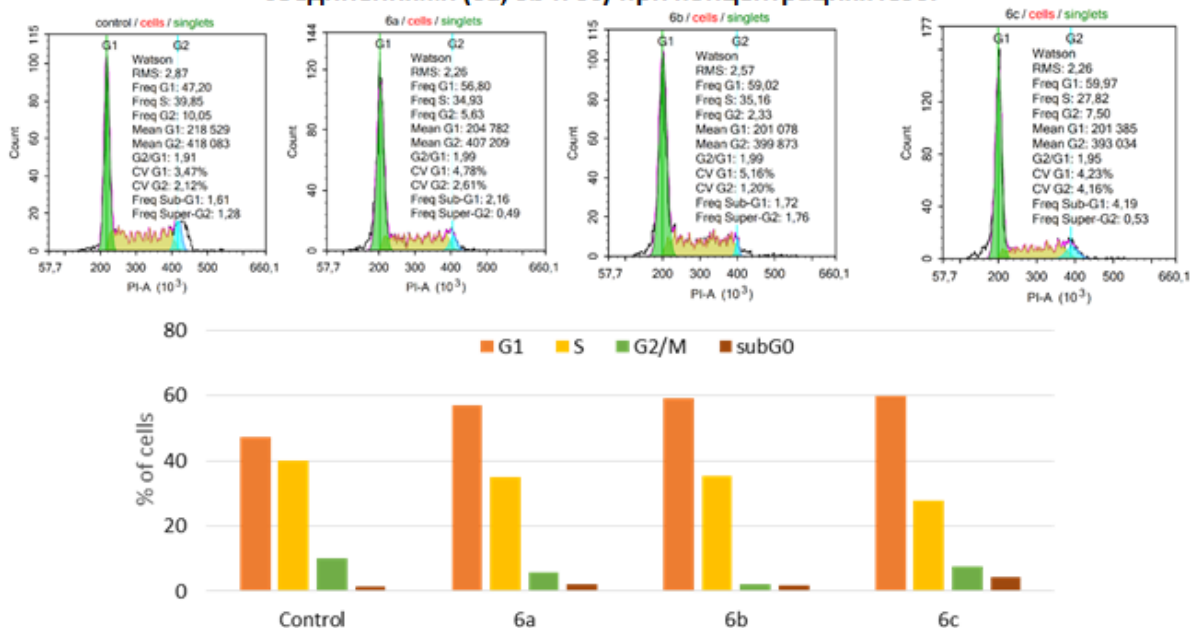
Организация-соисполнитель: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Синтез и противоопухолевая активность ненасыщенных полиэфирных макроциклов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

С целью разработки эффективных и малотоксичных противоопухолевых препаратов нового поколения синтезирован ряд ранее неизвестных ароматических полиэфирных макродиолодов, содержащих в молекуле *цис,цис*-1,5-диеновый фрагмент. Макроциклические соединения были получены межмолекулярной этерификацией полиэфиров ароматических диолов с α,ω -алкан $nZ,(n+4)Z$ -диендикарбоновыми кислотами при использовании *N*-(3-диметиламинопропил)-*N'*-этилкарбодиимида гидрохлорида и 4-(диметиламино)пиридина. Результаты по изучению цитотоксичности синтезированных макродиолодов показали, что индекс терапевтической селективности цитотоксического действия (SI) для исследуемых макродиолодов составляет 3–9 для условно нормальных эмбриональных клеток почки человека (Нек293) и 4–28 для нормальных фибробластов. Также для полученных макроциклов изучена биологическая активность в отношении иммортализованных Т-клеток (Jurkat). Показано, что синтезированные соединения влияют на митохондрии путем разобщения митохондриального потенциала, а также блокируют G1/S-контрольную точку деления. Данные характеристики этих соединений свидетельствуют об их высоком противоопухолевом потенциале.

Фазы клеточного цикла для клеток Jurkat, обработанных соединениями (6a, 6b и 6c) при концентрациях IC50.



Руководитель работы – к.х.н. И.И. Исламов, **исполнитель** – асп. А.В. Юсупова.

Организация-соисполнитель: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

**Оценка кинетики и метаболизма производного природного
феосфериды А у крыс при пероральном введении
с использованием ВЭЖХ-МС анализа**

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет) (Санкт-Петербург)
ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России
(Санкт-Петербург)*

Перспективность разработки любого противоопухолевого препарата зависит от знания его фармакокинетики и метаболизма. Одной из проблем является необходимость достижения *in vivo* концентрации, необходимой для терапевтического эффекта. Нормативные руководства по разработке и оценке эффективности и безопасности лекарственных средств не регламентируют дизайн фармакокинетических исследований на животных. Обязательным требованием являются только сведения о метаболизме *in vitro* и данные о связывании исследуемых веществ с белками плазмы крови для животных и людей.

Нами выполнено доклиническое исследование по оценке острой токсичности АВ6, производного природного феосфериды А, его метаболизма и фармакокинетики, что является одним из этапов для переноса полученных *in vitro* данных о противоопухолевом потенциале этого производного природного феосфериды А и дальнейшей реализации исследований *in vivo*.

В результате выполненного исследования нами разработана процедура количественного определения АВ6 на основе ВЭЖХ-МС/МС анализа. Мы получили данные о метаболитах, образующихся в организме крыс *in vivo*. Данные о фармакокинетики препарата АВ6 при его пероральном применении в форме масляно-спиртовой эмульсии позволяют говорить о том, что формальное описание его фармакокинетики может быть выполнено с использованием бескомпарментной модели. По всей видимости, требуется дополнительный анализ его распределения в гидрофобные компартменты с учётом его физико-

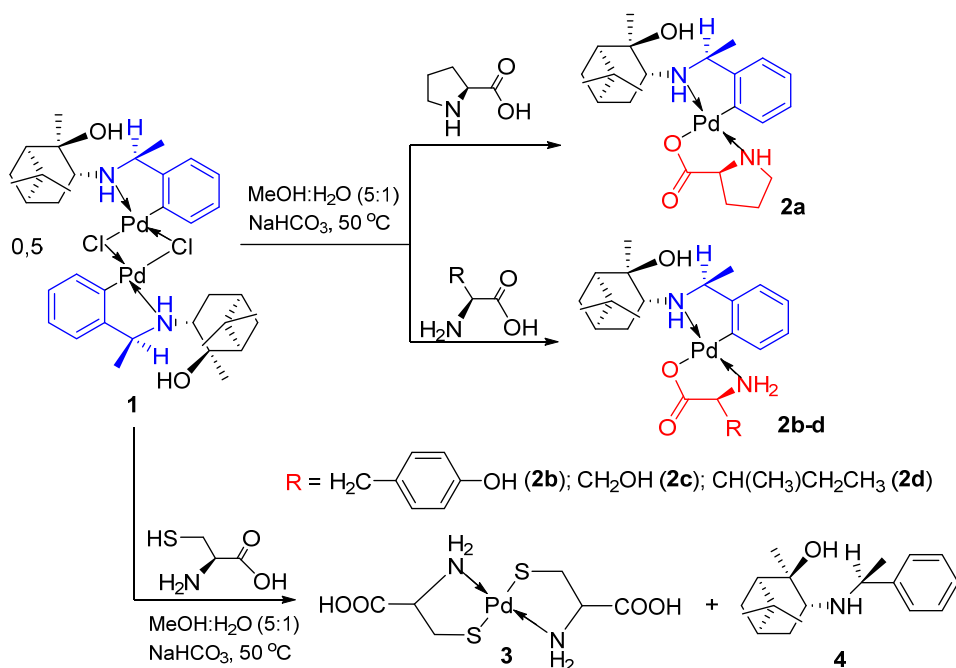
химических свойств. Сведения о метаболитах АВ6, полученные в ходе фармакокинетического исследования на крысах, свидетельствуют о том, что скорость метаболизма вещества невысока и обусловлена главным образом химическими превращениями у атома азота лактамного цикла, в результате чего образуются метаболиты, которые могут выделяться в составе мочи. Наиболее вероятными механизмами таких превращений являются окислительное деацилирование и последующий гидролиз.

Руководители работ – д.х.н., проф. Гарабаджиу А.В., вед. науч. сотр., к.х.н. Абзианидзе В.В., **исполнители** – к.х.н. Каракашев Г.В., к.м.н. Бельтюков П.П., к.х.н. Богаченков А.С., к.х.н. Криворотов Д.В., н.с. Скворцов Н.В.
Организации-соисполнители – СПбГТИ (ТУ), ФГУП «ГПЭЧ» ФМБА России.

**Пинановые палладациклы, содержащие *L*-аминокислоты
в качестве со-лигандов: синтез и противоопухолевая активность**

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Ранее была выявлена многообещающая противоопухолевая активность циклопалладированных пинановых производных бензиламина, в том числе соединения **1**, который использовался нами для синтеза мультимодальных комплексов палладия, содержащих два биогенных хиральных лиганда – циклопалладированный терпеновый и хелатный аминокислотный. За счет раскрытия хлоридных мостиков биядерного комплекса **1** можно легко вводить дополнительные лиганды, в частности, такие как *L*-аминокислоты (пролин, тирозин, серин, изолейцин, цистеин). Таким образом, получены и охарактеризованы четыре новых смешаннолигандных комплекса палладия **2a-d** в виде аморфных белых порошков с препаративными выходами от 57 до 74%. Следует отметить, что при взаимодействии с цистеином происходит разложение исходного палладацикла **1** и образуется бисцистеинатный комплекс палладия **3**.



Противоопухолевый потенциал новых палладациклов, содержащих *L*-аминокислоты, был оценен по степени влияния исследуемых соединений **2a-d** на выживаемость клеток опухолевого происхождения нейробластомы (SH-SY5Y), лёгочной аденокарциномы (A549), эпидермоидной карциномы гортани (Hep-2) и карциномы шейки матки (HeLa). Определение жизнеспособности клеток проводили с помощью МТТ-теста. В качестве препаратов сравнения исследованы цисплатин, комплекс **3** и исходные лиганды – терпеновый амин **4**, аминокислоты Pro, Tyr, Ser, Ile и Cys. Установлено, что все смешаннолигандные металлокомплексы **2a-d** оказывали умеренное влияние на выживаемость клеток исследуемых линий. В отношении клеточной линии SH-SY5Y наиболее выраженным цитотоксическим эффектом обладали соединения **2b** и **2d**, IC₅₀ для которых составили 28.65 ± 0.36 и 23.66 ± 0.41 мкМ соответственно. Однако эти значения оказались выше, чем IC₅₀ исходного биядерного комплекса **1** (6.27 ± 0.14 мкМ). Введение аминокислотного лиганда в большинстве случаев не обеспечивает усиления цитотоксического эффекта полученных моноядерных комплексов палладия **2a-d** по сравнению с исходным биядерным комплексом **1**, содержащим только терпеновые лиганды. Только для соединения **2c** в отношении Hep-2 токсический эффект (IC₅₀ = 15.80 ± 0.71 мкМ) более чем в 3 раза превышал таковой у исходного соединения **1** (IC₅₀ = 53.94 ± 1.99 мкМ). Для исходных лигандов (терпенового амина **4** и аминокислот Pro, Tyr, Ser, Ile и Cys), а также комплекса **3**, содержащего только цистеиновые лиганды, значения IC₅₀ в отношении всех опухолевых линий превышало 100 мкМ.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод, что в целом за цитотоксическое действие металлокомплекса отвечает координированный терпеновый лиганд, так как для бисцистеинатного комплекса **3** и некоординированного амина **4** активность не обнаружена.

Цитотоксическая активность новых соединений и препаратов сравнения исследована в Институте физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН.

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. Gur'eva Y.A., Zalevskaya O.A., Nikolaeva N.S. *et al.* Synthesis and antitumor activity of new pinnae *C,N*-palladacycles containing L-amino acids as coligands. Russ. Chem. Bull. 2023. V. 72. P. 793–801.
2. <https://doi.org/10.1007/s11172-023-3843-7>
3. Ya.A. Gur'eva, O.A. Zalevskaya, A.V. Kuchin. Biologically active palladium(II), zinc(II), and copper(II) complexes with terpene ligands as potential pharmaceutical drugs // Russ. J. Coord. Chem. 2023. V. 49. P. 631–651.
<https://doi.org/10.1134/S1070328423700665>
4. Залевская О.А., Гурьева Я.А., Кучин А.В. Пинановые *C,N*-палладациклы, содержащие *L*-аминокислоты, и их применение в качестве средств, обладающих противоопухолевой активностью // Патент РФ № 2799205 от 04.07.2023. Бюлл. № 19, приоритет от 08.12.2022.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (рег. № 122040600073-3).

Разработка цитотоксичных разнолигандных комплексов меди(II) с производными пиридина и тетразола с высоким индексом селективности

*Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
(Новосибирск)*

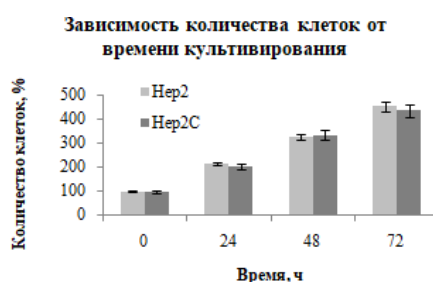
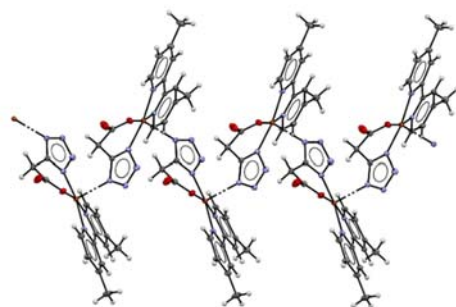
Получены разнолигандные комплексы меди(II) с 1*H*-тетразол-5-уксусной кислотой и производными бипиридина и фенантролина. Проведены исследования цитотоксической активности полученных соединений на ряде линий опухо-

левых клеток человека, а также на неопухолевых фибробластах человека MRC-5. Исследования проводились на монослойной 2D-модели, с использованием 3D-моделей клеток, а также с использованием резистентных культур клеток для оценки способности соединений преодолевать множественную лекарственную устойчивость. Значения параметра IC_{50} для наиболее токсичных соединений находятся в диапазоне 0,6-5 мкМ, что говорит о гораздо большей активности полученных соединений в сравнении с цисплатином и карбоплатином. На основании полученных данных по цитотоксичности рассчитаны индексы селективности комплексов

$$ИС = \frac{IC_{50}(MRC-5)}{IC_{50}(\text{опухолевая линия клеток})}$$

для большинства исследованных комплексов $ИС > 4$, максимальное значение $ИС = 19,4$.

Была проведена работа по созданию резистентной опухолевой клеточной линии Нер2С. Для этого клетки Нер2 (клетки карциномы гортани) дикого типа рутинно культивировали в среде с цисплатином. Показано, что цитотоксичность комплексов при переходе от 2D- к 3D-культурам уменьшается незначительно, также как цитотоксическая активность на клеточной линии Нер2С, устойчивой к воздействию цисплатина.



Влияние цисплатина на жизнеспособность клеток, 48 ч

Клетки	IC_{50} мкМ
Нер2	$9,2 \pm 0,5$
Нер2С	$28,1 \pm 0,8$

Структура комплекса меди(II) с 1H-тетразол-5-уксусной кислотой и 4,4-диметил-2,2'-бипиридином с $ИС = 19,4$ (слева) и сравнение скорости роста и чувствительности к цисплатину клеток Нер2 и Нер2С (справа).

Руководитель работ – к.х.н. Лидер Е.В.

Ответственные исполнители: ИНХ СО РАН: к.х.н. Голубева Ю.А., Ермакова Е.А., Смирнова К.С., НИИМББ ФИЦ ФТМ – к.б.н. Ключова Л.С.

Организации-соисполнители: Институт молекулярной биологии и биофизики Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ИМББ ФИЦ ФТМ, Новосибирск).

Публикации:

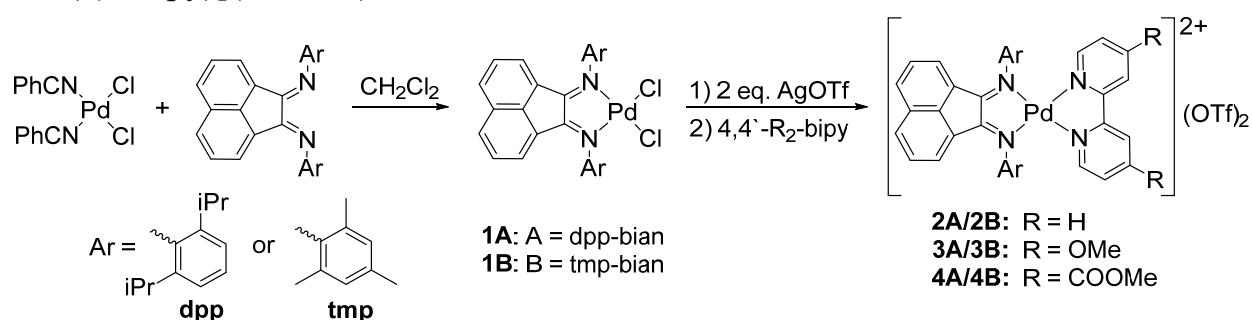
Cytotoxic mixed-ligand copper(II) complexes with 1H-tetrazole-5-acetic acid and oligopyridine derivatives. Ermakova E.A., Golubeva Y.A., Smirnova K.S., Klyushova L.S., Berezin A.S., Fetisov L.N., Svyatogorova A.E., Andros N.O., Zubenko A.A., Lider E.V. // *New Journal of Chemistry*. **2023**. 47. P. 9472-9482. DOI: <https://doi.org/10.1039/d3nj00568b>.

Гетеролептические дииминовые комплексы палладия как новые противоопухолевые препараты с мультимодальным механизмом действия

*Институт неорганической химии им. А.В. Николаева СО РАН
(Новосибирск)*

С целью разработки новых эффективных противоопухолевых препаратов нами была выдвинута идея, заключающаяся в получении полифункциональных комплексных соединений платиновых металлов, способных запускать сразу несколько механизмов гибели раковой клетки. Мы предположили, что координация к иону палладия плоских ароматических аценафтен-дииминовых (Ar-bian) и бипиридиновых (R-bipy) молекул с ярко выраженной склонностью вступать в окислительно-восстановительные реакции приведет к комплексным соединениям, способным, с одной стороны, эффективно связываться с молекулами ДНК (ковалентное связывание и образование супрамолекулярных аддуктов), а с другой, генерировать активные формы кислорода (АФК) в клеточной среде.

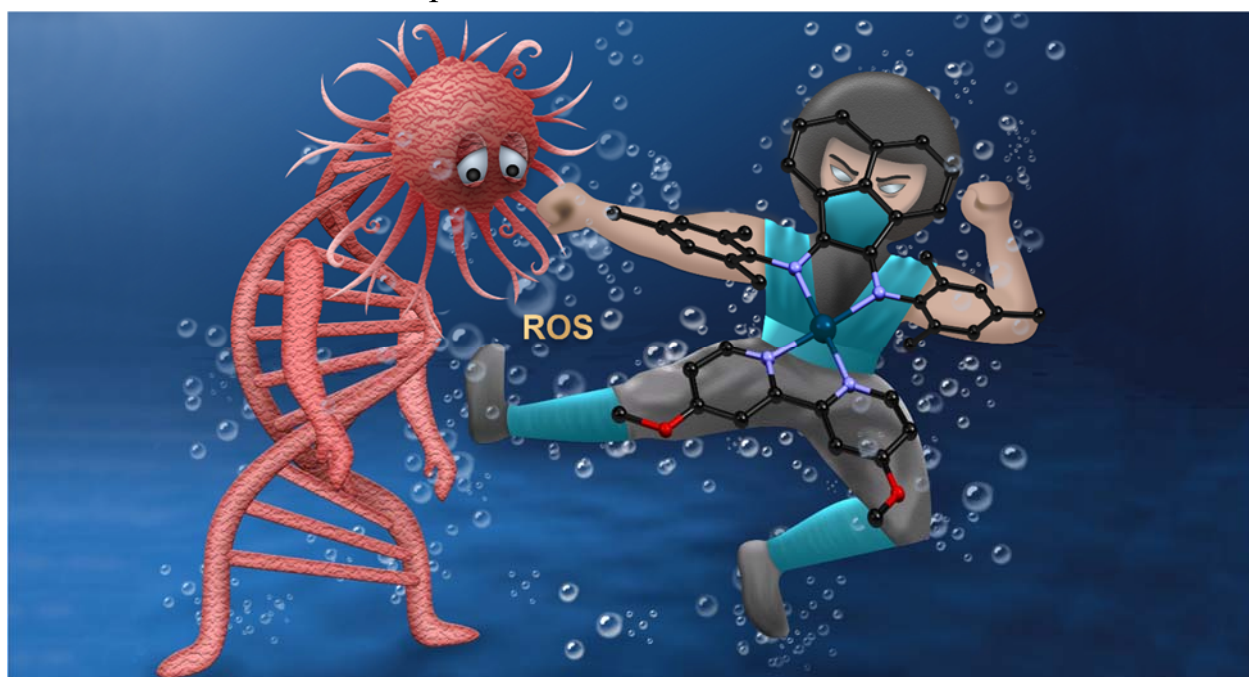
В ходе данного исследования была получена и всесторонне исследована серия из восьми комплексов палладия состава $[Pd(Ar-bian)Cl_2]$ и $[Pd(Ar-bian)(R-bipy)](CF_3SO_3)_2$.



Показано, что большинство полученных комплексов палладия проявляют противоопухолевую активность в диапазоне микромолярных концентраций,

что выше цитотоксичности клинически используемого препарата цисплатина. Установлено, что комплексы связываются с молекулами ДНК, что приводит к их повреждению в клетках опухоли. Выявлено, что степень и способ связывания с ДНК зависит от стерических свойств Ar-bian.

Найдено, что полученные комплексы вызывают образование митохондриальных АФК, что не типично для соединений палладия и платины и определяется окислительно-восстановительной активностью комплексов в биологически доступном окне редокс-потенциалов. Установлено, что окислительно-восстановительные переходы центрированы на лиганде Ar-bian и не затрагивают палладиевый центр.



Таким образом, дииминовые лиганды играют ключевую роль в противоопухолевой активности синтезированных комплексов палладия, способствуя как связыванию с ДНК, так и генерации АФК.

Руководители работы: д.х.н. Гуцин А.Л. (ИНХ СО РАН), Dr. Maria Babak (City University of Hong Kong)

Исполнители работы: Комлягина В.И., к.х.н. Ромашев Н.Ф., Бакаев И.В., д.х.н. Абрамов П.А., Компаньков Н.Б.

Организации-исполнители:

Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН
(ИНХ СО РАН)

Новосибирский государственный университет

City University of Hong Kong, People's Republic of China

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
Томский политехнический университет
Shun Lee Catholic Secondary School, Hong Kong, People's Republic of China

Публикация:

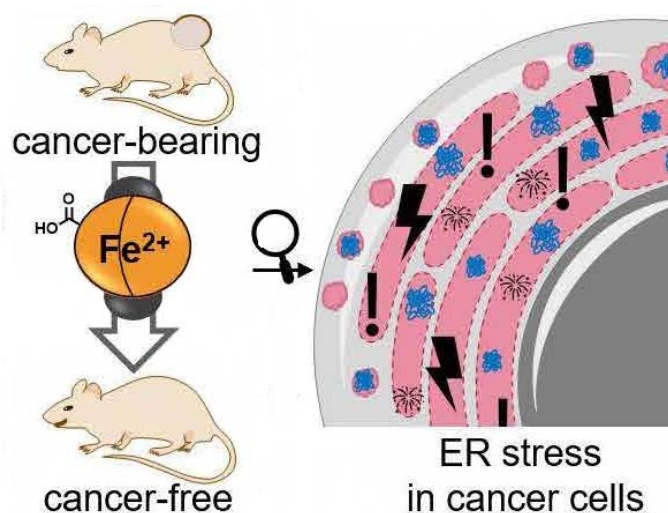
Komlyagina V.I., Romashev N.F., Besprozvannykh V.K., Arakelyan J., Wu C., Chubarov A.S., Bakaev I.V., Soh Y.K., Abramov P.A., Cheung K.L., Kompankov N.B., Ryadun A.A., Babak M.V., Gushchin A.L. Effects of Bis(imino)acenaphthene (Bian)-Derived Ligands on the Cytotoxicity, DNA Interactions, and Redox Activity of Palladium(II) Bipyridine Complexes // *Inorganic Chemistry*. 2023. V. 62. N 29. P. 11541-11553. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c01172

**Клатрохелат железа(II) с терминальной биорелевантной группой,
селективно подавляющий рост первичных опухолей
и распространение метастазов
(по данным *in vitro* и *in vivo* тестирования)**

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

Клатрохелат железа(II)–лидер был найден среди приблизительно 200 изначально протестированных комплексов этого типа. Ранее полученные клатрохелаты железа(II) с терминальными карбоксильными группами, образующие устойчивые супрамолекулярные ансамбли с развернутыми макромолекулами глобулярных белков в водных растворах, не могли проникнуть через клеточные мембраны и, как результат, не проявили противоопухолевой активности. При варьировании химической структуры трехмерных молекул этого типа был найден новый комплекс железа(II) с одной терминальной карбоксильной группой, наличие которой оказалось критичным для реализации целевой биоактивности. Это внутрикомплексное соединение эффективно поглощается опухолевыми клетками с использованием активного механизма, опосредованного клатрином и кавеолином, и проявляет *in vitro* противоопухолевую активность от высокой до умеренной по отношению к ряду линий опухолевых клеток крови (HL-60, BL-2, Jurkat), яичников (A2780) и легких (SK-MES1, LLC1). Такая активность сохраняется *in vivo*, что экспериментально было подтверждено для двух моделей лимфомы Немега–Келлнера и для модели рака легкого LLC1. Величины IC₅₀ по отношению к этому ряду линий опухолевых клеток находятся в диапазоне от 0.6 мкМ (для наиболее чувствительных клеток

лимфомы Беркитта BL-2) до 21 мкМ (для наименее чувствительных клеток рака легкого человека SK-MES1). Клатрохелат железа(II)–лидер проявил также значительную антиметастатическую активность в отношении модели рака легких LLC1, что объяснено клатрохелат-опосредованным ингибированием экспрессии β -актина и снижением его уровня в клетках. Он способствует генерации развернутых белковых макромолекул, индуцируя таким образом в опухолевых клетках стресс эндоплазматического ретикулума из-за их накопления и приводит к снижению потенциала митохондриальной мембраны, индукции окислительного стресса (включая образование митохондриальных АФК) и NO, а также к ингибированию синтеза нуклеиновых кислот. Как результат наблюдался апоптоз опухолевых клеток и частичный некроз. В то же время этот макробициклический комплекс не влиял на уровень АФК в репрезентативных нераковых клетках SBLF9, что свидетельствует о его специфичности по отношению к опухолевым клеткам (в том числе *in vivo*). Он не оказывал токсического действия на ряд клеток крови (лейкоциты, эритроциты, тромбоциты, нейтрофилы, моноциты, лимфоциты) и костного мозга (CD45+ клетки, нейтрофилы, моноциты, В- и Т-клетки, клетки lineageNEG Sca-1+ c-Kit+ и миелоидные предшественники).



Руководитель работы – заведующий лабораторией алифатических борорганических соединений ИХЭОС РАН, заведующий лабораторией нанобиоматериалов и биоэффекторов для тераностики социально-значимых заболеваний ИОНХ РАН, д.х.н., профессор Я.З. Волошин.

Публикация:

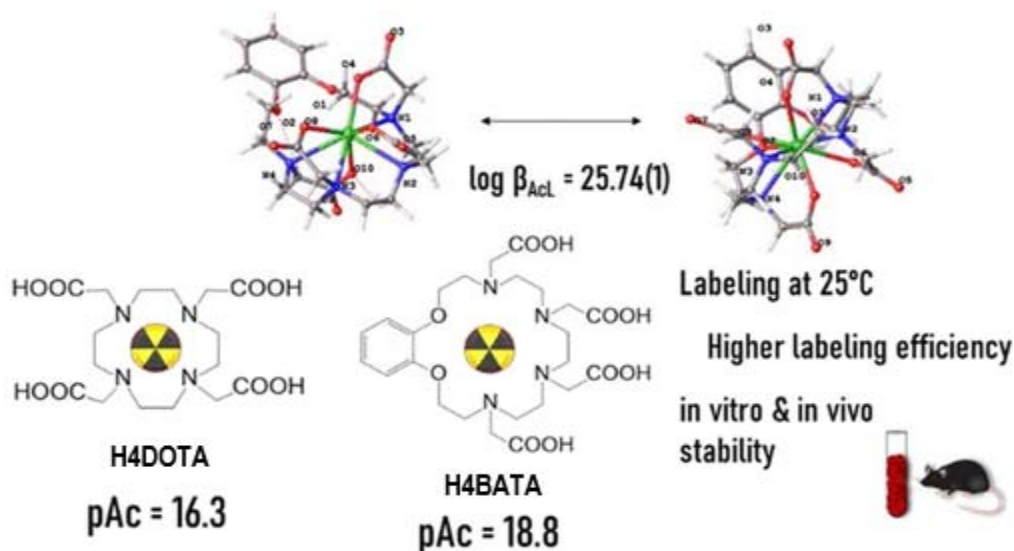
Klemt I., Varzatskii O., Selin R., Vakarov S., Kovalska V., Bilyy R., Voloshin Y., Cossío Cuartero I., Hidalgo A., Frey B., Becker I., Friedrich B., Tietze R., Friedrich R. P., Alexiou C., Ursu E.-L., Rotaru A., Solymosi I., Pérez-Ojeda M. E., Hirsch A., Mokhir A. 3D-shaped binders of unfolded proteins inducing cancer cell specific endoplasmic reticulum stress *in vitro* and *in vivo* // *J. Am. Chem. Soc.*, 2023, 145, 22252 – 22264, DOI: 10.1021/jacs.3c08827.

Н₄ВАТА – новый перспективный хелатор для радиофармпрепаратов

*Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова (Москва)
Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
(Москва)*

Таргетная радионуклидная терапия является передовым методом лечения рака благодаря высокой эффективности при минимальных побочных эффектах. Суть терапии заключается во введении в организм радиофармпрепарата (РФП) – комплекса радионуклида с хелатором в комбинации с биологической молекулой, который избирательно накапливается в пораженном органе. РФП на основе актиния-225 рассматриваются в качестве кандидатов для терапии рака предстательной железы. Актуальной задачей для построения радиофармпрепаратов на основе актиния-225 является поиск новых эффективных хелаторов.

В настоящей работе разработан хелатор Н₄ВАТА и проведено его исследование в качестве хелатора для радионуклида ²²⁵Ac. Показано, что радионуклид прочно связывается лигандом при комнатной температуре в течение 1-3 минут. Комплекс ²²⁵Ac·ВАТА остается стабильным в биологической среде и эффективно выводится из организма, не накапливаясь в здоровых органах. Таким образом, хелатор Н₄ВАТА является лучшим кандидатом для применения в терапии радионуклидом ²²⁵Ac.



Руководители работы – к.х.н. Б.В. Егорова, к.х.н. А.Д. Зубенко, д.х.н., проф. О.А. Федорова, **исполнители** – Е.В. Матазова, к.х.н. А.А. Митрофанов, А.В. Пашанова, С.В. Ермолаев, А.Н. Васильев.

Публикация:

Inorg. Chem. **2023**, 62, 31, 12223–12236.

Фотосенсибилизатор для фотодинамической терапии новообразований

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова

ДВО РАН (Владивосток)

Разработан способ получения препарата, действие которого направлено на усиление фотодинамического повреждения раковых клеток-мишеней с помощью биологически активных соединений хлоринового ряда. Препарат может быть использован в клеточной и молекулярной биологии, в разработке методов, применимых в экспериментальной медицине и фармакологии в качестве высокоэффективного фотосенсибилизатора (ФС) для фотодинамической терапии (ФДТ) рака и других новообразований различного генезиса. Фотосенсибилизатор получают путем формирования на полиэтиленимине конъюгата, содержащего европий(3+), Хлорин еб, диэтилентриаминпентауксусную кислоту, фолиевую кислоту, связанные ковалентно с помощью водорастворимого 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSC), N-гидроксисукцин-

имида (NHS) и 4-диметиламинопиридина (DMAP). Преимуществом полученного фотосенсибилизатора на основе комплекса хлорина еб и европия является увеличение селективности накопления препарата в тканях злокачественных новообразований за счет подавления положительного заряда конъюгата, а следовательно, увеличение эффективности фотосенсибилизатора и минимизации повреждения здоровых тканей.

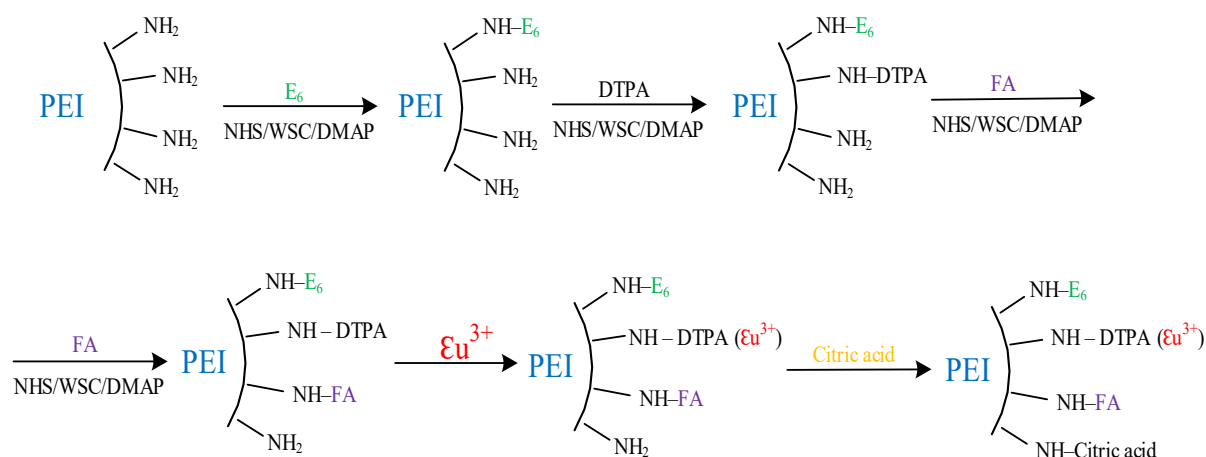


Рисунок – Схема получения фотосенсибилизатора на основе комплекса хлорина еб и европия.

Руководители работы – д.х.н. М.А. Медков (ИХ ДВО РАН), д.х.н. П.А. Лукьянов (ТИБОХ ДВО РАН), исполнитель – О.В. Шевченко.

Патент:

Шевченко О.В., Лукьянов П.А., Медков М.А., Апанасевич В.И., Тананаев И.Г. Патент РФ № 2797948. Фотосенсибилизатор на основе комплекса хлорина Еб и европия. Опубликовано 13.06.2023. Бюл. № 17.

Патентообладатели: ФГБУН Институт химии ДВО РАН, ФГБУН Тихоокеанский институт биорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН.

1.3. Нейрофармакологические средства

Новый дипептидный миметик нейротрофина-3

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Ранее в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» была разработана оригинальная стратегия создания фармакологически пригодных дипептидных миметиков нейротрофинов [1]. С использованием этой стратегии в 2022 г. нами был получен первый в мире системно активный миметик NT-3 – гексаметилендиамид бис-(*N*-моносукцинил-L-аспарагилин-L-аспарагина) (ГТС-301) [2]. Дипептид ГТС-301 в экспериментах *in vitro* активировал TrkC рецептор NT-3 и проявлял нейропротекторную активность в пикомолярных концентрациях [2]. В экспериментах *in vivo* для ГТС-301 при внутрибрюшинном (в/б) введении была выявлена антидепрессивная активность в тесте вынужденного плавания на мышах в дозах 10-40 мг/кг (субхронически) [2], антидиабетическая активность на модели стрептозотоцинового диабета на мышах в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг (хронически) [3] и антиаддиктивная активность на модели налоксон-индуцированного синдрома отмены морфина на крысах в дозах 0,1-10 мг/кг (однократно).

В 2023 году нами получен новый дипептидный миметик NT-3, гексаметилендиамид бис-(*N*-гамма-оксибутирил-L-глутамил-L-аспарагина), ГТС-302, который, как и ГТС-301, сконструирован на основе 4-й петли, но со сдвигом на один а.о. влево (см. рис. 1).

Дизайн ГТС-302 основывался на структуре 4-й петли NT-3. Наиболее экспонированной является фрагмент -Ser⁹¹-Glu⁹²-Asn⁹³-Asn⁹⁴-Lys⁹⁵-, содержащий в своей структуре поворотные участки, предположительно занимающие геометрически наиболее выгодное для взаимодействия с рецептором положение. При конструировании ГТС-302 мы сохраняли фрагмент -Glu⁹²-Asn⁹³-, предшествующий а.о. Ser⁹¹ заменяли на его биоизоостер – остаток гамма-оксимасляной кислоты, димерную структуру нейротрофина воспроизводили с помощью гексаметилендиаминового спейсера по C-концу. ГТС-302 синтезировали методами классического пептидного синтеза в растворе. Структуру подтверждали ¹H- и ¹³C- ЯМР-спектроскопией и масс-спектрометрией.

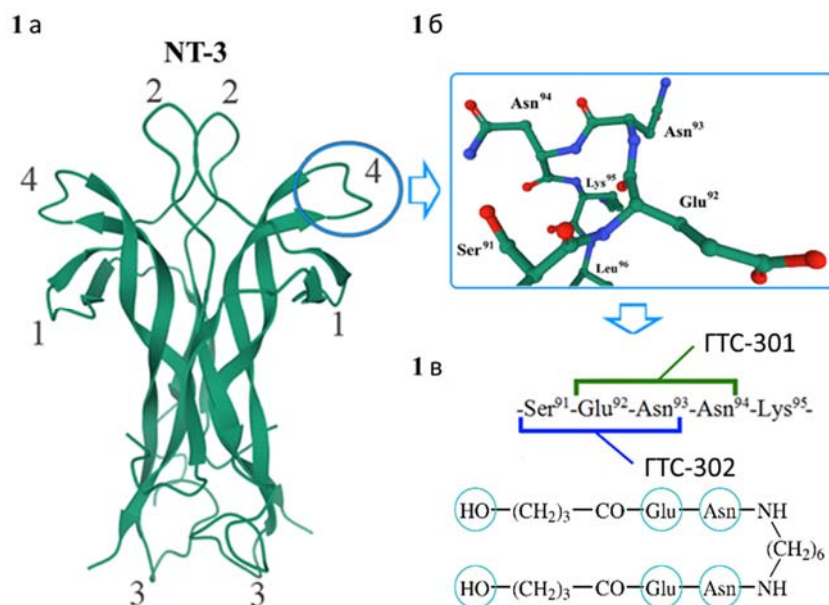


Рисунок 1 – Дизайн дипептидных миметиков 4-й петли NT-3: 1а – общий вид кристаллической структуры NT-3 (ID: 1nt3), 1б – экспонированная часть 4-й петли, 1в – схема выбора а.о. для дизайна ГТС-301 и ГТС-302; формула ГТС-302.

Дипептид ГТС-302 проявлял нейропротекторную активность в условиях окислительного стресса на клетках NT-22 и 6-гидроксидофаминовой токсичности на клетках SH-SY5Y в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М, по выраженности сравнимую с активностью полноразмерного NT-3 в концентрации 10^{-9} М.

Методом Вестерн-блот анализа показано, что ГТС-302, как и полноразмерный NT-3, активирует TrkC через 15 мин после внесения, и эта активация сохраняется как минимум до 180 мин.

Установлено, что ГТС-302 при системном введении, включая пероральное, в дозах 0,5–10 мг/кг проявляет антидепрессивную активность в тесте вынужденного плавания на мышах, сравнимую с активностью классического антидепрессанта amitriptилина (10 мг/кг) [4]. Антидепрессивная активность ГТС-302 подтверждена на мышинной модели депрессии, индуцированной хроническим социальным стрессом. Для дипептида была выявлена мнемотропная активность (1–10 мг/кг, в/б) в тесте распознавания нового объекта на крысах, анксиолитическая активность (1–10 мг/кг, в/б) в тесте приподнятого крестообразного лабиринта на мышах [4] и антиаддиктивная активность (0,1–10 мг/кг, в/б) на модели налоксон-индуцированного синдрома отмены морфина на крысах.

Следует отметить, что новый миметик NT-3 дипептид ГТС-302 активирует TrkC, как и ГТС-301, но по сравнению с последним он проявляет анти-

депрессивную активность уже при остром введении и в более низких дозах, а также более выраженную антиаддиктивную активность.

Димерные дипептидные миметики NT-3 могут стать основой для разработки лекарственных средств для лечения заболеваний, в патогенез которых вовлечен нейротрофин-3.

Руководители работы – член-корр. РАН Гудашева Т.А., профессор РАН Колик Л.Г., **исполнители** – с.н.с., к.х.н. Сазонова Н.М., с.н.с., к.х.н. Тарасюк А.В., с.н.с., к.б.н. Поварнина П.Ю., в.н.с., к.б.н. Антипова Т.А., н.с. Логвинов И.О.

Литература

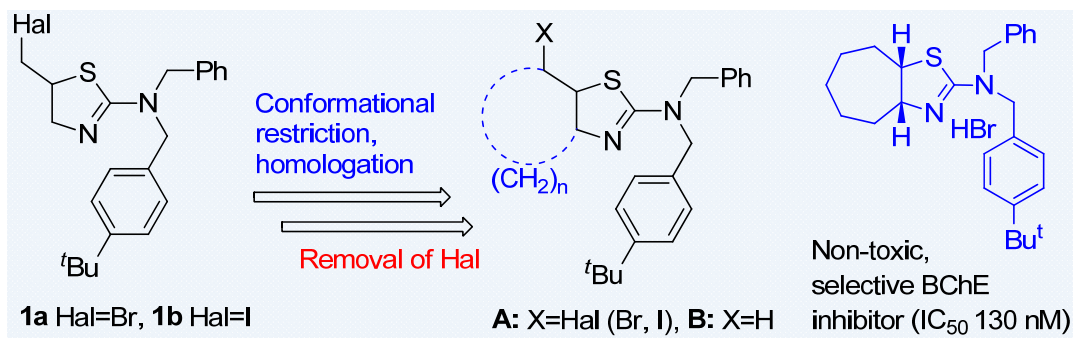
1. Gudasheva TA et al. Low-molecular mimetics of nerve growth factor and brain-derived neurotrophic factor: Design and pharmacological properties. *Med Res Rev.* 2021;41(5):2746-2774.
2. Гудашева Т.А. и др. Первый дипептидный миметик нейротрофина-3: дизайн и фармакологические свойства. *ДАН.* 2022;505:303–309.
3. Ягубова С.С. и др. Антидиабетический эффект нового оригинального дипептидного миметика NT-3. *ДАН.* 2023;512:5-9.
4. Никифоров Д.М. и др. Исследование спектра фармакологической активности нового оригинального миметика NT-3 дипептида ГТС-302. *МАЖ.* 2023;23(2): 87-99.

Аннелированные бициклические изотиомочевинны: обнаружение активного, селективного и нетоксичного ингибитора бутирилхолинэстеразы

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова
(Москва)*

Институт физиологически активных веществ РАН (Черноголовка)

Бутирилхолинэстераза (BuChE) является известной молекулярной мишенью для компенсации дефицита ацетилхолина при болезни Альцгеймера. Ранее сотрудниками ИФАВ РАН (Черноголовка, РФ) и Мичиганского университета (США) путем скрининга серии *N,N*-дизамещенных 2-амино-5-галометил-2-тиазолинов были выявлены соединения **1a** и **1b** (см. рисунок), обладающие умеренной ингибиторной активностью по отношению к BuChE ($IC_{50} = 2.34$ мкМ и 0.77 мкМ соответственно), и при этом селективные по сравнению с ацетилхолинэстеразой.



Нами проведена оптимизация соединений **1a,b**, направленная *a)* на увеличение их ингибиторной активности с сохранением высокой селективности к BuChE; *б)* на улучшение их токсикологического профиля. Для этого использовали классические методы дизайна лекарств – конформационное ограничение и гомологизацию. Были предложены бициклические аналоги молекул **1a,b** общей формулы **A** или **B** (см. рисунок), в которых вращение вокруг связи C5–CHal затруднено, причем степень жесткости введенной в алицикл связи варьировалась в зависимости от размера этого цикла. Соединения общей формулы **B** не содержат атома галогена как с целью компенсации увеличения липофильности при введении дополнительного цикла, так и с целью улучшения токсикологического профиля исходных молекул.

Реализован синтез предложенной серии циклических изотиомочевин и показано, что все они селективно ингибируют бутирилхолинэстеразу. Продемонстрирована зависимость эффективности ингибирования от размера алицикла и природы заместителя в алициклическом фрагменте. N-бензил-N-(4-(*tert*-бутил)бензил)-4,5,6,7,8,8а-гексагидро-3аH-циклогепта[*d*]тиазол-2-амин (см. рисунок) представляет собой наиболее эффективный и нетоксичный ингибитор бутирилхолинэстеразы, очень селективный к этому ферменту по сравнению с ацетилхолинэстеразой.

Руководители работ – д.х.н., проф. О.Н. Зефирова; к.х.н., зав. лаб. Е.Ф. Махаева.

Основные исполнители – к.х.н. Е.В. Нуриева, А.А. Алексеев, к.х.н. Н.А. Зефиров.

Публикация:

E.V. Nurieva, A.A. Alekseev, N.A. Zefirov, E.R. Milaeva, N.V. Kovaleva, A.N. Proshin, G.F. Makhaeva, O.N. Zefirova. Annulated bicyclic isothioureas: identification of active and selective butyrylcholinesterase. *Mendeleev Communications*, 2023, 33, № 1, с. 77–79. DOI: 10.1016/j.mencom.2023.01.024

Новые multifункциональные вещества – производные 9-фосфорилированного акридина как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера

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

Разработка новых эффективных препаратов для лечения возраст-зависимых нейродегенеративных заболеваний (НДЗ), в частности, болезни Альцгеймера (БА), является одним из наиболее востребованных направлений медицинской химии. НДЗ имеют multifакторную природу. В связи с этим одним из перспективных подходов является создание мультитаргетных (multifункциональных) лекарственных препаратов, воздействующих синергично на множественные молекулярные мишени заболевания.

В данной работе мы исследовали ингибиторную активность ряда синтезированных в ИОС УрАН 9-фосфорил-9,10-дигидроакридинов (**1**) и 9-фосфорилакридинов (**2**) в отношении холинергических мишеней ацетилхолинэстеразы (АХЭ), бутирилхолинэстеразы (БХЭ) и анти-мишени карбоксилэстеразы (КЭ). Также была изучена способность новых соединений ингибировать самоагрегацию β -амилоида ($A\beta_{42}$) в тиофлавиновом тесте и их антиоксидантная активность в тестах ABTS и FRAP. Для объяснения экспериментально наблюдаемых эффектов были использованы молекулярный докинг и квантово-химические расчеты.

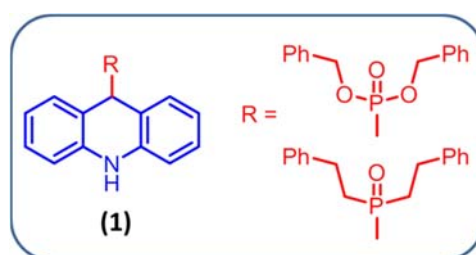
Все соединения **1** и **2** слабо ингибировали АХЭ и анти-мишень КЭ. Акридиновые производные **2** проявляли слабую активность в используемом наборе тестов, причем в антиоксидантных тестах они были полностью неактивны.

Напротив, дигидроакридины **1**, особенно соединения с арильными заместителями в фосфорильном фрагменте, демонстрировали широкий спектр активностей. Соединения-лидеры с дибензилокси- и дифенэтильным заместителями эффективно и селективно ингибировали БХЭ, эффективно блокировали самоагрегацию β -амилоида (1-42) и проявляли высокую антиоксидантную активность в тестах ABTS и FRAP, сравнимую с Тролоксом. Все экспериментальные результаты подтверждены молекулярным докингом и квантово-химическими расчетами.

В результате квантово-химических расчетов предложен двухстадийный механизм антиоксидантного действия дигидроакридинов, согласующийся со

способом синтеза акридинов из дигидроакридинов методом электрохимического окисления с двухэлектронным переносом и с отсутствием активности у производных акридинов **2** в тестах АБТС и FRAP.

Компьютерная оценка ADMET профиля показала, что 9-фосфорил-9,10-дигидроакридины обладают хорошей прогнозируемой кишечной абсорбцией, высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер и низкой кардиотоксичностью. Ввиду очень слабого ингибирования КЭ, они не должны вызывать нежелательных лекарственных взаимодействий. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки данных соединений в качестве мультифункциональных препаратов терапии болезни Альцгеймера.



Публикации:

Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Rudakova E.V., Lushchekina S.V., Astakhova T.Y., Timokhina E.N., Serebryakova O.G., Shchepochkin A.V., Averkov M.A., Utepova I.A., Demina N.S., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Fisenko V.P., Bachurin S.O., Chupakhin O.N., Charushin V.N. and Richardson R.J. Derivatives of 9-Phosphorylated Acridine as Butyrylcholinesterase Inhibitors with Antioxidant Activity and the Ability to Inhibit β -Amyloid Self-Aggregation: Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, 2023, 14, 1219980. DOI: 10.3389/fphar.2023.1219980 (IF 5.6, Q1)

Руководители работы: академик РАН С.О. Бачурин и к.х.н. г.н.с. Г.Ф. Махаева.

Ответственные исполнители: к.х.н. с.н.с. Н.В. Ковалева, к.б.н. в.н.с. Н.П. Болтнева, к.х.н. с.н.с. Е.В. Рудакова, к.х.н. с.н.с. С.В. Луцкекина, к.х.н. с.н.с. Т.Ю. Астахова, к.ф.-м.н. с.н.с. Е.Н. Тимохина, к.х.н. с.н.с. Е.В. Радченко, к.х.н. в.н.с. В.А.Палюлин

Исполнители: н.с. Серебрякова О.Г.

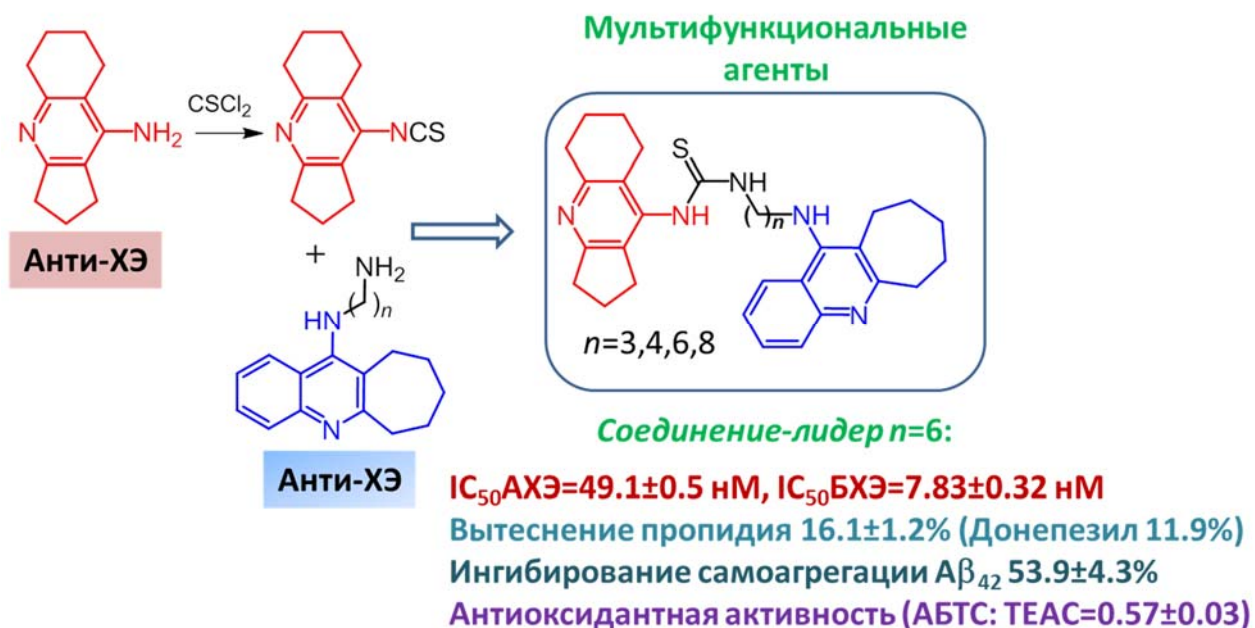
Работа выполнена совместно с Институтом органического синтеза РАН (Екатеринбург).

Конъюгаты амиридина и циклического гомолога такрина как потенциальные мультифункциональные препараты для лечения болезни Альцгеймера

Институт физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФАВ РАН) (Черноголовка)

Разработка новых мультифункциональных веществ для лечения болезни Альцгеймера (БА), является важнейшим и востребованным направлением медицинской химии. Амиридин (ипидакрин, нейромидин) – отечественный антихолинэстеразный препарат, применяющийся для лечения БА и ряда других неврологических расстройств. Нами разработано несколько методов химической модификации молекулы амиридина, позволяющих конъюгировать ее через спейсер с другими нейроактивными фармакофорами.

В данной работе в результате объединения двух антихолинэстеразных молекул – амиридина и циклического 7-членного гомолога такрина с использованием тиомочевино-содержащего спейсера впервые получены высокоэффективные ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и бутирилхолинэстеразы (БХЭ) с наномолярной активностью, превышающей активность амиридина и такрина, что согласуется с результатами молекулярного докинга. Соединения слабо ингибируют карбоксилэстеразу, что указывает на отсутствие у них способности вызывать нежелательные лекарственные взаимодействия.



Синтезированные конъюгаты демонстрируют расширенный спектр биологической активности, не характерный для базовых фармакофоров, а

именно: способность блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида, эффективно ингибировать самоагрегацию бета-амилоида (1-42) и обладают довольно высокой радикал-связывающей активностью, т.е. проявляют нейропротекторные и болезнь-модифицирующие свойства.

Публикации

Г.Ф. Махаева, Е.В. Рудакова, Н.В. Ковалёва, Н.П. Болтнева, С.В. Лушечкина, А.Н. Прошин, И.В. Серков, С.О. Бачурин. Новые высокоэффективные multifunctional ингибиторы холинэстераз на основе конъюгации амиридина и гомолога такрина. Известия Академии наук. Серия химическая, 2023, 72, №11, 2738-2748. [перевод Makhaeva G.F., Rudakova E.V., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Proshin A.N., Serkov I.V., Bachurin S.O. New highly efficient multifunctional cholinesterase inhibitors based on the conjugation of amiridine and tacrine homolog. Russian Chemical Bulletin, 2023, 72, 2738-2748 (IF 1.7, Q3)].

Руководители работы: д.х.н. академик РАН С.О. Бачурин и к.х.н. г.н.с. Г.Ф. Махаева. Ответственные исполнители: к.х.н. Н.В. Ковалева, к.б.н. Н.П. Болтнева, к.х.н. Е.В. Рудакова, к.х.н. С.В. Лушечкина, к.х.н. А.Н. Прошин, д.х.н. И.В. Серков.

Новые multifunctional конъюгаты такрина с производными салициловой кислоты как потенциальные препараты для лечения болезни Альцгеймера

*Институт физиологически активных веществ
ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН
(Черноголовка)
Институт органического синтеза Уро РАН им. И.Я. Постовского
(Екатеринбург)*

В ряду синтезированных в ИОС УрАН новых конъюгатов такрина с производными салициловой кислоты, объединенных алкиламидным (**1a-c** – **4a-c**) и алкилиминовым (**5a-c**) спейсерами различной длины, показана высокая антихолинэстеразная активность с преимущественным ингибированием БХЭ, возрастающая с увеличением длины спейсера. Конъюгаты эффективно вытесняют пропилий из ПАС АХЭ, что наряду со смешанным типом ингибирования и результатами молекулярного докинга, свидетельствует об их способности блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида, а также ингибируют самоагрегацию β -амилоида, степень которой существенно возрастает с уве-

личением длины спейсера. Все конъюгаты продемонстрировали способность хелатировать металлы Cu^{2+} , Fe^{2+} и Zn^{2+} , а соединения **1a-c** и **5a-c** также показали высокую антирадикальную активность в тесте АВТС. Соединения-лидеры – конъюгаты **1c** и **5c** со спейсером $(\text{CH}_2)_8$. Все эффекты структура-активность объяснены с использованием методов компьютерного молекулярного моделирования. Конъюгаты **1-5** обладают хорошей предсказанной кишечной абсорбцией и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, при этом очень слабо ингибируют анти-мишень карбоксилэстеразу. Цитотоксичность конъюгатов на гепатоцитах мышей была сравнима или ниже (до 4-х раз), чем у такрина. Полученные результаты показывают перспективность дальнейшей разработки данных конъюгатов в качестве мультифункциональных препаратов для терапии болезни Альцгеймера.

Публикация:

Makhaeva G.F., Kovaleva N.V., Rudakova E.V., Boltneva N.P., Grishchenko M.V., Lushchekina S.V., Astakhova T.Y., Serebryakova O.G., Timokhina, E.N., Zhilina E.F., Shchegolkov E.V., Ulitko M.V., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Burgart Y.V., Saloutin V.I., Bachurin S.O., Richardson R.J. Conjugates of tacrine and salicylic acid derivatives as new promising multitarget agents for Alzheimer's disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, 24, 2285. <https://doi.org/10.3390/ijms24032285> (IF 6.208, Q1 (SJR))

Руководители работы: к.х.н. г.н.с. Г.Ф. Махаева и академик РАН

С.О. Бачурин; **ответственные исполнители:** к.х.н. с.н.с. Н.В. Ковалева, к.б.н. в.н.с.Н.П. Болтнева, к.х.н. с.н.с. Е.В. Рудакова, н.с. Серебрякова О.Г., к.х.н. с.н.с. С.В. Луцкекина, к.х.н. с.н.с. Т.Ю. Астахова

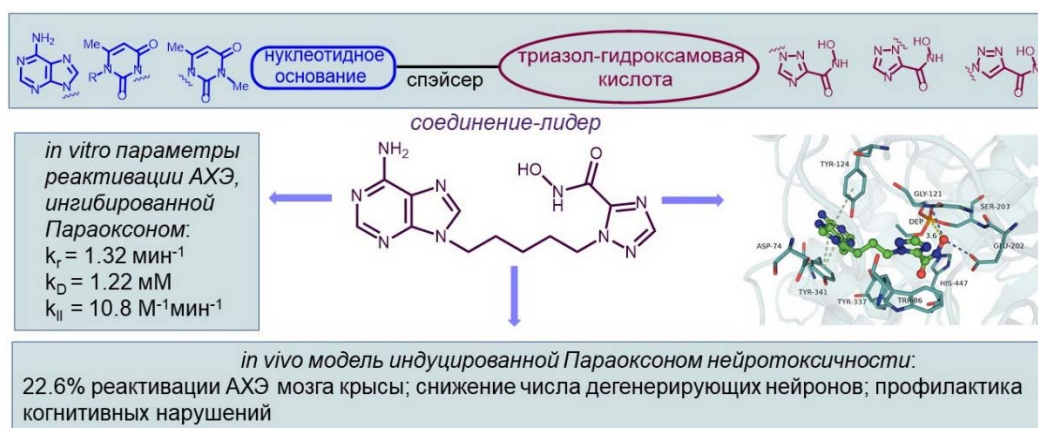
Новые реактиваторы ацетилхолинэстеразы, ингибированной ФОС, на основе производных урацила и аденина

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

Впервые на основе производных урацила и аденина с 1,2,4- или 1,2,3-триазольными фрагментами, несущими гидроксикарбамоильный заместитель, получены реактиваторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), ингибированной фосфорорганическим ядом. В отличие от стандартных реактиваторов АХЭ, содержащих пиридиниевый цикл («пралидоксим», «аллоксим», «дипироксим» и

т.д.), и не способных проникать через гематоэнцефалический барьер, производные нуклеотидных оснований реактивируют АХЭ мозга. Синтезированные реактиваторы могут быть использованы для предотвращения нейродегенеративных изменений центральной нервной системы после отравления фосфорорганическими соединениями.

Руководитель работ – д.х.н, доц. В.Э. Семенов, **ответственные исполнители:** к.х.н. М.М. Шулаева, к.х.н. И.В. Зуева, к.х.н. А.Е. Николаев, к.х.н. А.Ф. Сайфина, к.х.н. В.М. Бабаев.



Публикации:

Bioorganic Chemistry (Q1), 2023, Art. 106858.

<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106858>; Eur. J. Med. Chem (Q1), 2020, Art.

111787. doi: [10.1016/j.ejmech.2019.111787](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.111787); Molecules (Q2), 2020, 18, 4191.

doi:10.3390/molecules25184191.

Установление антиагрегационных свойств новых конъюгатов эдаравон

Отдел медицинской и биологической химии ИФХВ РАН,
 ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН
 (Черноголовка)

В ряду вновь синтезированных конъюгатов производных препарата эдаравона, применяемого для терапии бокового амиотрофического склероза (БАС), выявлена способность влияния на агрегацию белка FUS(1-359), мутации которого обнаружены у пациентов с БАС. На раннее разработанной модельной си-

стеме на основе клеток нейробластомы человека SH-SY5Y, трансфекцированной вектором pEGFP-FUS(1-359), содержащим мутированный ген *FUS*, был проведен анализ динамики формирования цитоплазматических включений суперкрупной формы белка FUS(1-359). Белок FUS(1-359) был отобран в качестве основной патогенной формы для моделирования «фусопатии» в клеточной культуре SH-SY5Y, поскольку именно эта форма оказалась наиболее склонной к агрегации и агрессивной по данному признаку. Влияние тестируемых соединений на экспрессию и агрегацию белка FUS(1-359) в клетках нейробластомы человека оценивали с помощью метода флуоресцентной конфокальной микроскопии. Был проведен количественный анализ полученных изображений и рассчитана величина интегральной интенсивности свечения отложений в цитоплазме клеток, обработанных тестируемыми соединениями, и в контрольных образцах без обработки соединениями. Установлено, что модельные препараты и новые конъюгаты эдаравона и производных аминоадамантина снижают патологическую агрегацию белка FUS(1-359) в нервных клетках в более высокой степени, чем препараты сравнения (эдаравон и мемантин), что позволяет предполагать их перспективность для дальнейшей разработки и оптимизации как потенциальных лекарственных препаратов для лечения БАС.

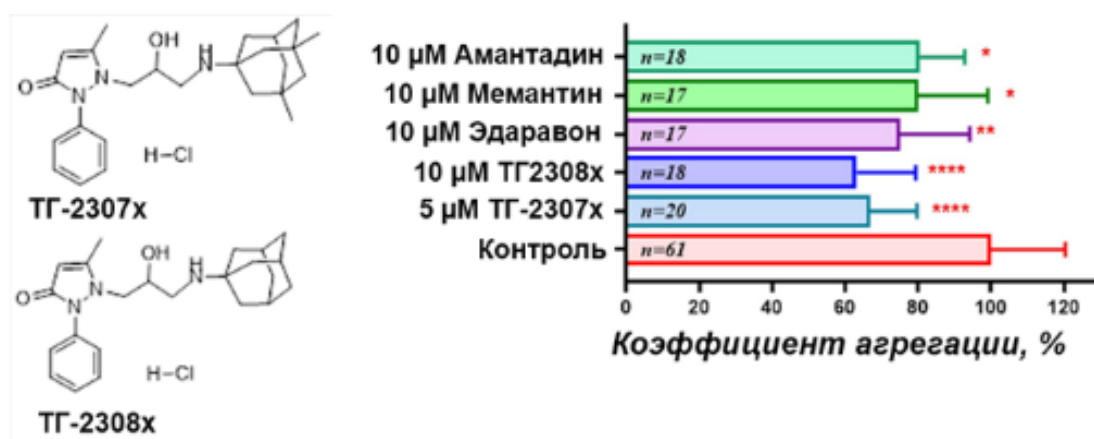


Диаграмма с нормализованными значениями коэффициентов агрегации FUS-белка

Исследование поддержано грантом Российского научного фонда (грант 19-13-00378-П).

Руководитель работы – академик Бачурин С.О.

Ответственный исполнитель – к.б.н., в.н.с. Лапшина М.А., к.х.н., в.н.с., Аксиненко А.Ю. **Исполнители** – н.с. Дубровская Е.С., н.с.Горева Т.В., н.с. Т.А.Епишина, инженер-исследователь Штейнберг Д.А.

Публикации:

Maria A. Lapshina, Elena F. Shevtsova, Vladimir V. Grigoriev, Aleksey Yu. Aksinenko, et al., *Molecules*. 2023, 28, 7567. DOI: 10.3390/molecules28227567.

Фторированные лиганды опиоидных рецепторов

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

Опиоидная система человека опосредует целый ряд важнейших функций организма. В частности, среди всех систем организма она обладает наибольшими возможностями для модуляции болевых ощущений, что имеет следствием безальтернативность использования опиоидных (наркотических) анальгетиков для лечения сильных и очень сильных болей. Хорошо известные негативные побочные эффекты этих препаратов (угнетение дыхания, эйфория, развитие запоров, физической и психической зависимости) связаны с множественностью типов и подтипов опиоидных рецепторов, активация каждого из которых ведет к своему набору эффектов.

Идея данного исследования заключается в разработке более эффективных, селективных и безопасных лекарственных средств на основе опиоидных лигандов путем тонкой регулировки профиля их рецепторного связывания и параметров аффинности к рецепторам за счет замены части атомов водорода в молекулах лигандов на атомы фтора. В качестве объектов исследования выбраны «полусинтетические» опиоидные лиганды – орвинолы, молекулярная структура которых открывает для реализации данного подхода наибольшие возможности. Новизна подхода заключается во введении атомов фтора непосредственно в один из важнейших фармакофорных фрагментов орвинолов (выделен на рис. 1). Строение фармакофора позволяет вводить в него переменное число атомов фтора и исследовать возможность использования стереохимического фактора, поскольку этот фармакофор включает один из хиральных центров молекулы.

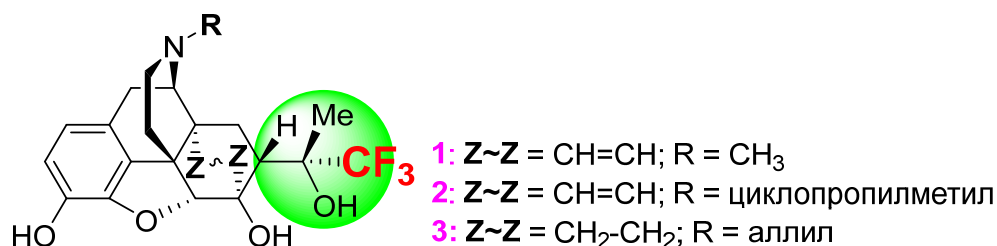


Рисунок 1. Фторированные орвинолы.

Для реализации выдвинутой идеи был разработан подход к получению производных, содержащих фтор в показанном на рис. 1 положении молекулы. Исследования *in vivo*, проведенные на модели острой термической боли (мышы, подкожно, отдергивание хвоста) показали, что соединения **1-3**, несмотря на присутствие в фармакофоре сразу трех атомов фтора, сохраняют сродство к опиоидным рецепторам. Профиль их фармакологической активности регулируется природой заместителя при атоме азота. Соединение **1** анальгетической активностью, превышающей активность морфина, соединение **2** - колоколообразной зависимостью «доза-эффект», характерную для агонист-антагонистов опиоидных рецепторов, соединение **3** анальгетическим эффектом не обладало. Соединения **1-3** не влияли на общее состояние животных, не подавляли двигательную активность, не привели к гибели ни одного животного.

Эти результаты показывают перспективность тонкой настройки свойств опиоидных лигандов на основе фторированных орвинолов путем варьирования числа атомов фтора и с учетом стереохимического фактора.

Руководитель работы – д.х.н. С.К. Моисеев (ИНЭОС РАН).

Ответственный исполнитель – к.х.н., с.н.с. И.В. Сандуленко (ИНЭОС РАН). Фармакологические исследования выполнены в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. академика И.П. Павлова (д.м.н., проф. Э.Э. Звартау, к.б.н. И.В. Белозерцева).

Публикации:

I.V. Sandulenko, I.V. Belozertseva, E.E. Zvartau, M.V. Zelentsova, A.A. Ambartsumyan, A.F. Smol'yakov, S.K. Moiseev. *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, 252, 115296.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115296>.

I.4. Лекарственные средства в других клинических областях

Разработка инновационного лекарственного препарата «Димолегин», прямого селективного ингибитора Фактора Ха

*Федеральный исследовательский центр химической физики
им. Н.Н. Семенова РАН (Москва)*

Прямые оральные антикоагулянты, ингибиторы фактора Ха используются для предотвращения тромбообразования у пациентов по широкому кругу показаний: предотвращение инсультов/инфарктов при риске мерцательной аритмии, профилактика повторных инсультов/инфарктов и применение в послеоперационный период. Также их назначают «off label» при беременностях высокого риска, ЭКО, диабете. Во время пандемии COVID-19 было определено, что антикоагулянты являются важнейшим средством предотвращения множественных тромбозов – основной причины смертности таких больных.

В 2005–2007 гг. авторами были разработаны оригинальные методы предсказания взаимодействия малых молекул с белками. Для поиска ингибиторов Фактора Ха (ФХа) была выбрана оптимальная модель, учитывающая возможности синтеза, его стоимость и целесообразность (элементы QSAR), что существеннейшим образом позволило сэкономить время и деньги. В течение 2008–2010 гг. было синтезировано около 200 соединений, обладавших различной аффинностью к белку-цели. В 2010 г. был запатентован ряд веществ и для дальнейших исследований выбран: N-(5-хлорпиридин-2-ил)-5-метил-2-(4-(N-метилацетимидамидо)бензамидо)бензамид (условное название – DD217). Активное вещество стало основой лекарственного препарата «Димолегин» (рис. 1).

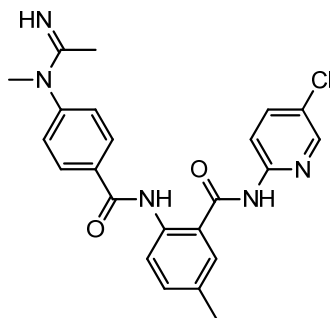


Рисунок 1. DD217

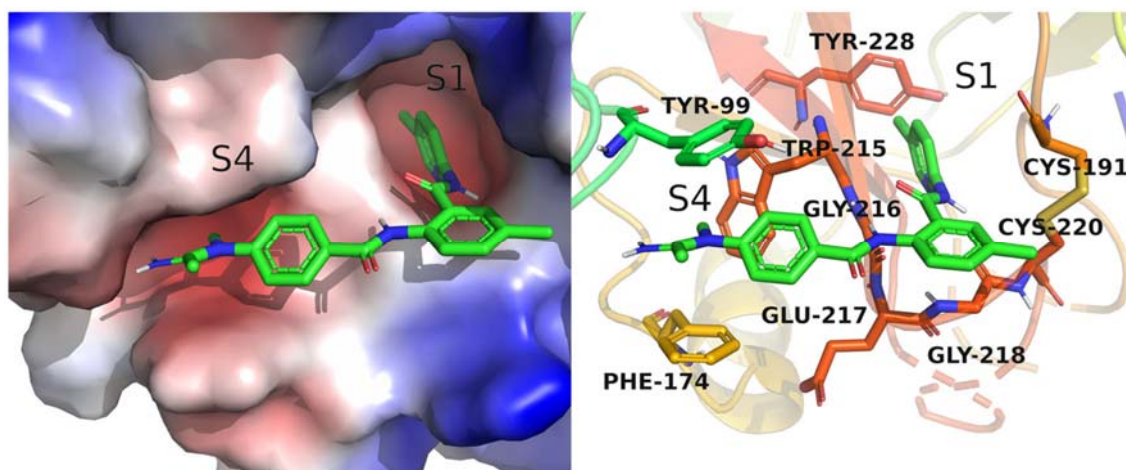


Рисунок 2. Положение DD217 в сайте связывания белка ФХа.

В 2011–2015 гг. были проведены полноценные доклинические исследования. В 2016–2017 годах проведены клинические исследования (КИ) 1-й фазы на здоровых добровольцах; в 2019–2021 – КИ 2-й фазы на 240 участниках; в 2020–2021 годах проведено КИ 3-й фазы на 400 пациентах с диагнозом COVID-19 с целью изучения препарата Димолегин в качестве средства профилактики тромботических осложнений в сравнении с препаратом Клексан®.

В результате клинических испытаний было обнаружено, что по сравнению с другими антикоагулянтами Димолегин обладает уникальной пролонгированной фармакокинетикой, что позволяет поддерживать стационарный уровень препарата в крови и приверженность терапии. Димолегин показал лучшую эффективность и не меньшую безопасность по сравнению с Клексаном – лучшим по мнению врачей препаратом из применяющихся у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести. Димолегин стал первым и на текущий момент единственным антикоагулянтом в мире, доказавшем эффективность профилактики тромбозов у госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19.

В декабре 2022 г. Димолегин получил регистрационное удостоверение Минздрава РФ № ЛП-008704 по применению в качестве средства профилактики тромботических осложнений у пациентов с COVID-19. Таким образом, впервые оригинальный российский препарат вступает в конкуренцию с препаратами фармацевтических гигантов, полностью занимающими российский рынок прямых антикоагулянтов для перорального применения размером 61,5 млрд рублей (2021 г.). Учитывая планируемые сейчас клинические исследования Димолегина по расширению применения при профилактике тромбозов у

пациентов с пожизненными показаниями, следует рассчитывать на то, что препарат Димолегин сможет занять существенную нишу на этом рынке.

Работа выполнена при финансовой поддержке частных инвесторов Дмитрия Геннадьевича Товбина, Олега Егоровича Балашова, Анатолия Ивановича Баранова и НКО Фонд развития Центра разработки и коммерциализации новых технологий – Фонд «Сколково» (гранты Г20/14 и Г9/19).

Руководители работы: к.ф.-м.н. Товбин Д.Г., к.ф.-м.н. Тарасов Д.Н.

Исполнители: к.ф.-м.н. Товбин Д.Г., к.ф.-м.н. Тарасов Д.Н., к.ф.-м.н. Малахов Д.В., к.ф.-м.н. Айбуш А.В., к.х.н. Церковникова Н.А.

Публикации:

1. Заявка на патент U.S. application number US 12/159,632
2. Заявка на патент U.S. application number US 12/594,845
3. Tarasov D, Tovbin D. How sophisticated should a scoring function be to ensure successful docking, scoring and virtual screening? J Mol Model. 2009 Mar;15(3):329-41. doi: 10.1007/s00894-008-0390-0.
4. Shulga, D.A., Tserkovnikova, N.A., Tarasov, D.N., Tovbin, D.G. Investigation of the tight binding mechanism of a new anticoagulant DD217 to factor Xa by means of molecular docking and molecular dynamics, J. Biomol. Struct. & Dyn, 2023, 41(10), 4723–4734 DOI: 10.1080/07391102.2022.2072387

Новые ингибиторы Ерас как потенциальные кардиопротекторы

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

Белки Ерас (exchange protein directly activated by cAMP, обменные белки, напрямую активируемые цАМФ) являются ферментами, которые так же, как и протеинкиназа А (РКА) являются аллостерическими эффекторами цАМФ, обладающие способностью активировать малые ГТФазы – белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды (G-белки). К настоящему времени накоплен убедительный материал о вкладе белков Ерас в формирование таких патологических процессов как гипертрофия, ремоделирование, фиброз миокарда и нарушение сердечного ритма, что создает фундаментальную базу для поиска оригинальных лекарственных средств на основе селективных блокаторов белков Ерас1 и Ерас2 и позволит обеспечить новые терапевтические направления для лечения аритмий, сердечной недостаточности и ремоделирования сердца и сосудов.

Нами был проведен анализ существующих соединений, обладающих свойствами Ерас-ингибиторов, который позволил идентифицировать обобщенную фармакофорную модель (рис. А). На основании этой модели была предложена группа производных пиридинов (рис. Б).

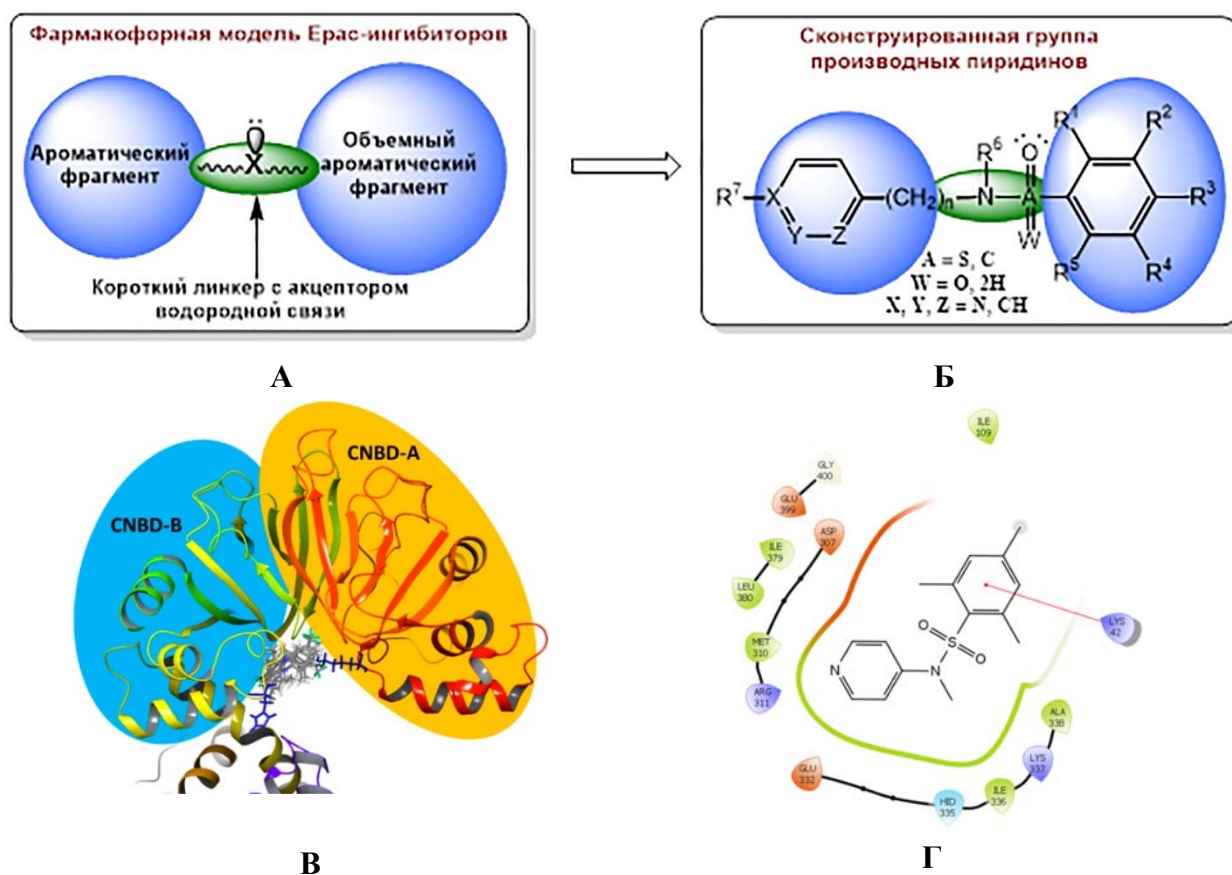


Рисунок. (А) Фармакофорная модель потенциальных Ерас-ингибиторов; (Б) сконструированная группа производных пиридинов; (В) положение сайта связывания соединений в структуре Ерас2; (Г) докинг соединения новой группы в Ерас2.

Оценку теоретического средства соединений предложенной группы проводили методом молекулярного докинга с использованием пространственной структуры Ерас2 в неактивной форме (PDB ID: 2BYV). Докинг осуществляли в выявленный ранее сайт связывания на поверхностях двух CNBD-доменов белка (рис. В). В результате было установлено, что соединения сконструированной группы ариламинопиридинов обладают хорошей тропностью к предполагаемому сайту связывания Ерас2-ингибиторов, превосходя известные соединения (рис. Г). Сконструированные вещества были синтезированы и исследованы в *ex vivo* и *in vivo* моделях.

Было установлено, что некоторые соединения нового ряда дозозависимо урежали частоту сокращения полоски миокарда и подавляли ее автоматизм, что соответствует ингибирующему влиянию на белки Ерас2. Соединение ZMEI-3, показавшее наилучшие характеристики в первичном скрининге, было далее исследовано более подробно.

В эксперименте на изолированных сосудах показано, что соединение ZMEI-3 вызывает дозозависимую релаксацию сосуда. Также показано, что соединение ZMEI-3 практически полностью подавляет вазоконстрикторную реакцию сосуда на агонист α -адренорецепторов норадреналин. На модели реперфузионных аритмий соединение ZMEI-3, которое вводили в течение 3 дней до начала эксперимента, проявляло выраженную противофибрилляторную активность. При систематическом назначении крысам с алкогольной кардиомиопатией (АКМП) соединением ZMEI-3 (2 мг/кг, ежедневно, в течение 28 дней, в/б) наблюдали значимое увеличение сократимости левого желудочка сердца и, следовательно, уменьшение тяжести течения патогномичной для АКМП хронической сердечной недостаточности. Микроскопическое исследование миокарда желудочков алкоголизированных крыс, получавших соединение ZMEI-3, позволило установить значительное уменьшение морфологических признаков его алкогольного поражения. Была оценена острая токсичность ZMEI-3; значение ЛД₅₀ составило 448 мг/кг, что свидетельствует о том, что это соединение является малотоксичным.

Полученные нами данные свидетельствуют о перспективности развития новых потенциальных Ерас-ингибиторов, в частности, соединения ZMEI-3, в качестве кардиотропных средств для лечения таких заболеваний как аритмии, хроническая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца и сосудов, алкогольная кардиомиопатия.

Руководители работы – в.н.с., к.х.н. Г.В. Мокров, проф., д.м.н. С.А. Крыжановский; **исполнители** - м.н.с. Воробьева Т.Ю, м.н.с. А.С. Пантилеев, в.н.с., д.б.н. И.Б. Цорин, с.н.с., к.м.н. В.Н. Столярук, с.н.с., к.б.н. Вититнова М.Б., н.с. А.Г. Ребеко, м.н.с. Барчукова Е.И.

Новое антикоагулянтное производное триазолопиримидина

Уральский федеральный университет имени первого Президента России

Б.Н. Ельцина (Екатеринбург)

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

(Екатеринбург)

Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград)

Снижение коагуляционного звена гемостаза является главной стратегией для предотвращения тромботических состояний, в том числе и в условиях системного воспаления. Использование новых оральных антикоагулянтов дабигатрана, аликсабана и ривороксабана существенно снижает риск развития таких осложнений. Однако данные препараты закупаются за рубежом и имеют высокую стоимость. Поэтому поиск новых антикоагулянтных соединений является важным аспектом.

Для реализации этой идеи были исследованы подходы к синтезу новых производных триазоло[1,5-*a*]пиримидинов и их структурных аналогов 6-этоксикарбониллазо[1,5-*a*]пиримидинов, а также их конденсированных производных три- и тетрациклического ряда. В результате экспериментального исследования 260 новых соединений *in vitro* было выявлено вещество под шифром NAR-0273b, проявляющее антитромбиновую активность, превосходя препарат сравнения дабигатран (рис. 1).

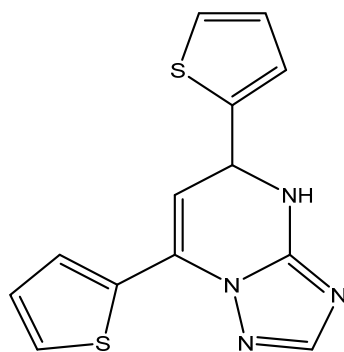


Рисунок 1 – Структурная формула соединения NAR-0273b (действующее вещество: 5,7-диметил-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидин)

Согласно результатам исследований острой токсичности соединения NAR-0273b на мышах при внутрижелудочном введении, изучаемое вещество может быть отнесено к 4 классу малотоксичных соединений. Далее было установлено, что для соединения NAR-0273b нехарактерно наличие статистически

значимого цитотоксического воздействия на клетки линии НерG2 при 48-часовой инкубации в диапазоне концентраций 0,01–1000 мкМ, в отличие от препарата дабигатрана этексилата, для которого показано выраженное цитотоксическое влияние в концентрациях 1–100 мкМ. Соединение NAR-0273b показало высокую антитромботическую активность на различных моделях венозных тромбозов.

Так, на модели тромбоза нижней полой вены и тромбоза бедренной вены, индуцированного хлоридом железа, соединение NAR-0273b превосходит по показателю ЭД₅₀ дабигатран. На модели острой тромбоэмболии легких, вызванной тромбином, данное вещество в два раза увеличивало количество выживших мышей по сравнению с группой контроля и было сравнимо по антитромботическому эффекту с ингибитором тромбина дабигатраном этексилатом. Полученные данные подтверждаются морфологическими исследованиями. При изучении механизма антикоагулянтного действия у данного соединения была выявлена способность связывать тромбин на хромогенном субстрате S-2238, снижать его уровень методом иммуноферментного анализа, а также блокировать агрегацию тромбоцитов, индуцированную тромбином. В качестве дальнейшей детализации механизма антикоагулянтного действия было изучено влияние соединения NAR-0273b на экариновое время, при котором экарин максимизирует активность тромбина, а время свертывания трактуется для оценки антикоагулянтной способности прямого ингибитора тромбина. Результаты исследования времени экарина показывают, что прямой антитромбиновый эффект исследуемого соединения был сопоставим по ЕС₅₀ с препаратом сравнения дабигатрана этексилат, что подтверждает выявленный ранее механизм действия, связанный с блокированием IIa фактора.

На данное соединение был получен патент «Лекарственное средство, обладающее антикоагулянтной (ингибитор IIa фактора), антитромботической, противовоспалительной активностями и содержащее 5,7-ди(тиофен-2-ил)-4,5-дигидро-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиримидин».



Авторы: Распутин Н.А., Демина Н.С., Чарушин В.Н., Русинов Г.Л., Спасов А.А., Петров В.И., Кучерявенко А.Ф., Яковлев Д.С., Смирнов А.В., Бабков Д.А., Шаталова О.В., Сиротенко В.С., Гайдукова К.А., Борисов А.В., Усков Г.М., Вербицкий Е.В.

Ингибиторы образования конечных продуктов гликирования на основе азопроизводных пиридоксина

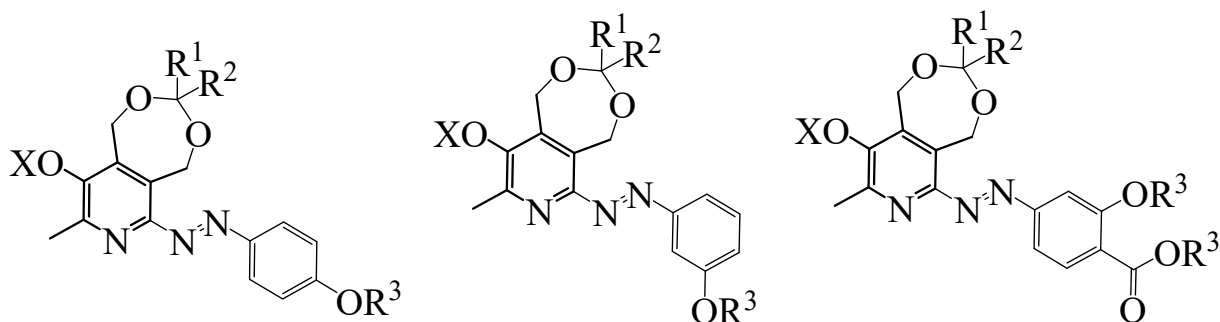
ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)

Образование и накопление в организме конечных продуктов гликирования (КПГ) считается основной причиной развития сосудистых осложнений при сахарном диабете. Все больше данных свидетельствует о том, что с образованием КПГ связаны также нейродегенеративные заболевания (болезнь Альцгеймера и Паркинсона), атеросклероз, ревматоидный артрит и ряд других заболеваний.

В мире ведутся активные поиски соединений, ингибирующих образование КПГ, но внедренных в клиническую практику препаратов с таким видом

активности нет. Ранее в нашей исследовательской группе было обнаружено, что некоторые азопроизводные пиридоксина обладают высокой антигликирующей активностью.

В продолжение исследований этого класса соединений нами был получен ряд азопроизводных пиридоксина с фрагментами аминофенолов:



По результатам исследования антигликирующей активности *in vitro* было установлено, что все полученные соединения ингибируют образование КПП при взаимодействии глюкозы с бычьим сывороточным альбумином. Наиболее активные соединения оказались в 20–50 раз эффективнее известных антигликирующих агентов – амингуанидина и пиридоксамина (рис. 1).

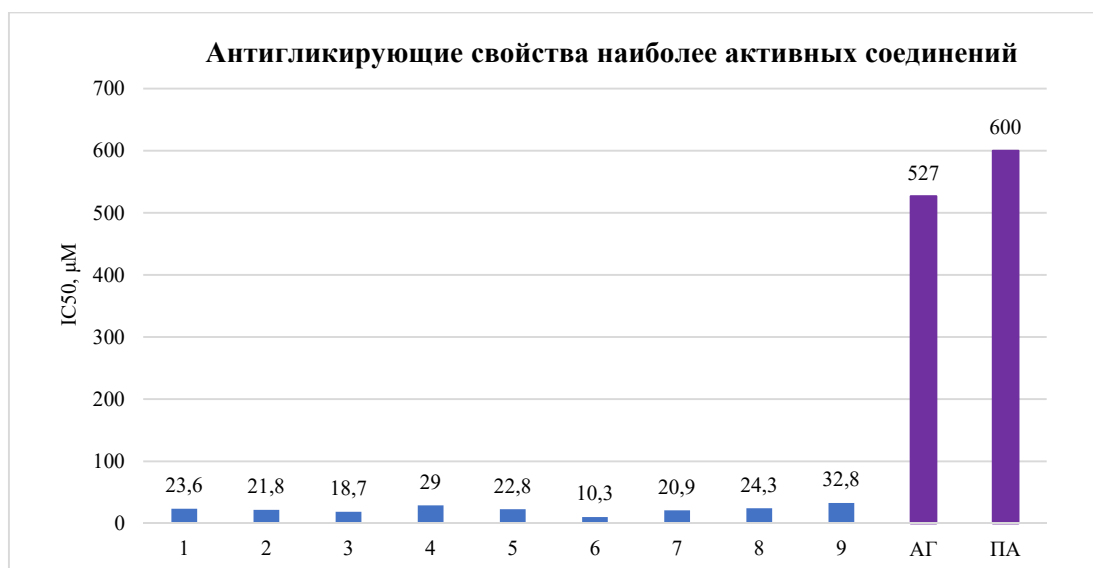


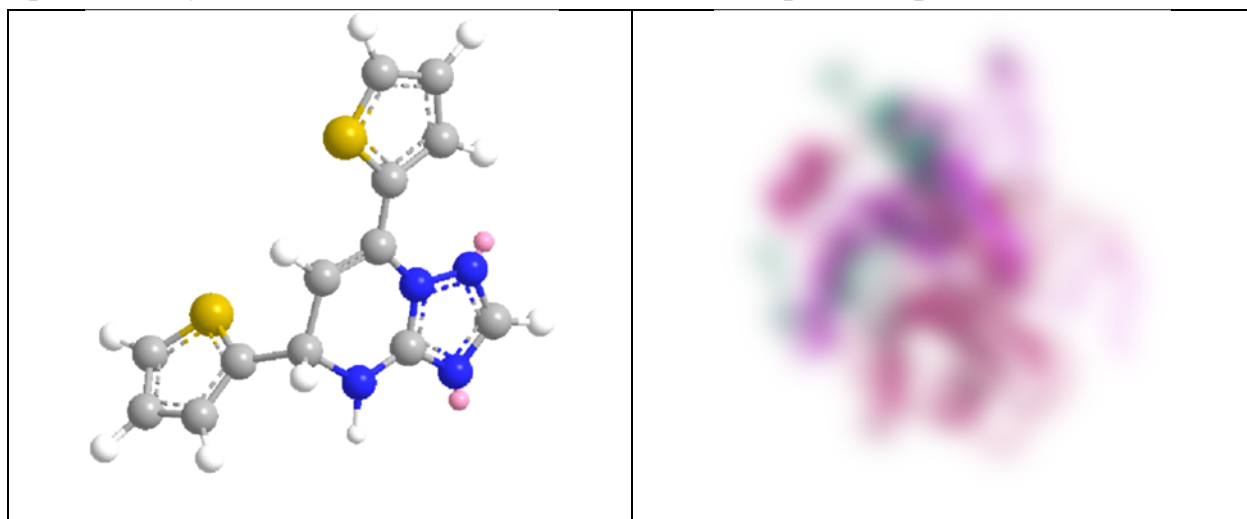
Рисунок 1. Антигликирующие свойства наиболее активных соединений в сравнении с амингуанидином (АГ) и пиридоксамином (ПА)

Руководитель работы – д.х.н. Ю.Г. Штырлин, исполнители – к.х.н. А.Д. Стрельник, к.х.н. М.Н. Агафонова, М.А. Белова.

Новый антикоагулянт в ряду замещенных [1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиримидинов

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
(Екатеринбург)*

Венозная тромбоземболия представляет собой серьезную клиническую проблему, связанную со значительной заболеваемостью и смертностью, в том числе при вирусных и бактериальных инфекциях. Прямые ингибиторы тромбина более эффективны, чем другие антикоагулянты (такие как гепарин и варфарин), благодаря их более высокой способности ингибировать как свободный, так и связанный тромбин, а также относительно безопасному фармакологическому профилю. Поэтому поиск новых прямых ингибиторов тромбина в настоящее время весьма востребован. Нами совместно с Волгоградским государственным медицинским университетом выявлен новый прямой ингибитор тромбина, представляющий интерес для разработки нового поколения эффективных и синтетически доступных препаратов, препятствующих развитию микро- и макротромбозов при COVID-19. Установлено, что соединение **NAR-0273b** обладает способностью удлинять тромбиновое время, превосходя препарат сравнения дабигатрана этексилат, но не влияет на протромбиновое время, что указывает на его способность ингибировать тромбин.



NAR-0273b

Соединение	Удлинение тромбинного времени относительно контрольной группы, %			EC ₅₀ , мкМ
	10 мкМ	5 мкМ	1 мкМ	
Дабигатрана этексилат	302.0 ± 34.4	176.1 ± 15.3	42.3 ± 5.6	1.4

Руководители работы – академик РАН В.Н. Чарушин, к.х.н. Г.Л. Русинов, **исполнители** – м.н.с. Н.А. Распутин, к.х.н. Дёмина Н.С.

Публикации:

A.A. Spasov, O.V. Fedorova, N.A. Rasputin, I.G. Ovchinnikova, R.I. Ishmetova, N.K. Ignatenko, E.B. Gorbunov, G.A.o. Sadykhov, A.F. Kucheryavenko, K.A. Gaidukova, V.S. Sirotenko, G.L. Rusinov, E.V. Verbitskiy, V.N. Charushin; Novel Substituted Azoloazines with Anticoagulant Activity. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24(21), 15581.

**Синтез 5-алкокси-1-арил-3-полифторалкилпиразолов
с антиноцицептивной активностью как частичных агонистов
ионных каналов TRPV1**

*Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН
(Екатеринбург)*

С целью разработки новых современных безопасных анальгетиков синтезировано ряд 5-алкоксипиразолов в результате хемоселективного О-алкилирования 1-арил-3-полифторалкилпиразол-5-олов в основных условиях. Эти соединения *in silico* показали приемлемый ADME профиль, позволяющий рассматривать их в качестве кандидатов в лекарственные препараты. В экспериментах *in vivo* (мышь CD-1) установлено, что полученные соединения не обладают токсическими свойствами в дозе >300 мг/кг, а для лидеров >600 мг/кг. Почти все соединения из этой серии показали анальгетический эффект от умеренных до высоких значений (28–104% через 1 ч и 37–109% через 2 ч после введения) в тесте *in vivo* «горячая пластина» (крысы SD, 15 мг/кг, внутривенно). Лидером был 4-([1-фенил-3-трифторметилпиразол-5-ил]окси)бутан-1-ол, который не только увеличил латентный период в тесте на 103% в обе временные точки, но и показал выраженный обезболивающий эффект в условиях индуцированной капсаицином ноцицепции (мышь CD-1, 15 мг/кг, внутривенно). Согласно молекулярному докингу, соединения могут взаимодействовать с активным сайтом TRPV1 канала. Эта биомишень подтверждена в экспериментах *in vitro* на клетках яичников китайского хомячка, экспрессирующих rTRPV1. В результате установлено, что 5-алкоксипиразолы являются частичными агонистами ионного канала TRPV1 с тем же лидером, что и в тестах *in vivo*.



Khudina O.G., Burgart Y.V., Malkova N.A., Shchegolkov E.V., Krasnykh O.P., Triandafilova G.A., Malysheva K.O., Solodnikov S.Y., Dubodel E.S., Korolkova Y.V., Kozlov S.A., Borisevich S.S., Mozhaitsev E.S., Saloutin V.I. ChemMedChem. 18 (2023) e202300063. doi:10.1002/cmdc.202300063

Руководители работы – член-корр. РАН В.И. Салутин, д.х.н. Я.В. Бургарт, исполнители – к.х.н. О.Г. Худина, к.х.н. Е.В. Щегольков. Работа выполнена совместно с ПНИПУ (г. Пермь, к.х.н. Красных О.П.) и ИБХ РАН (г. Москва, д.б.н. Козлов С.А.).

Метод метаболомного скрининга с использованием ВЭЖХ-МС/МС и комбинации анализов в режиме гидрофильной и обращенно-фазовой хроматографии на монолитной колонке

Новосибирский институт органической химии СО РАН (Новосибирск)

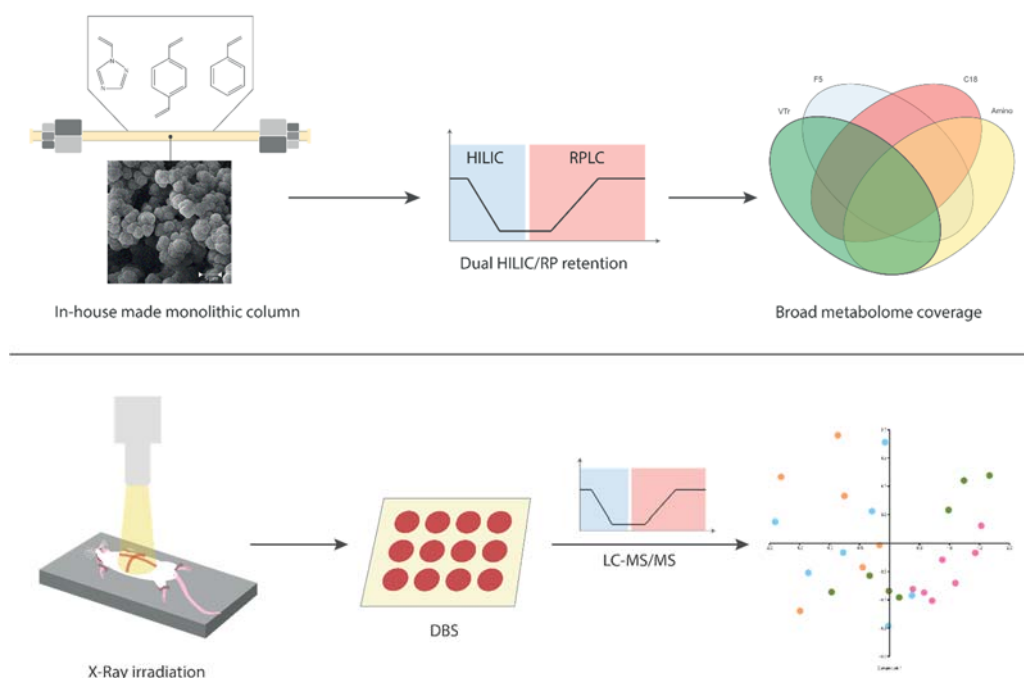
Метаболомный скрининг – анализ большого количества эндогенных метаболитов в биологических образцах. Этот подход находит все более широкое применение в биомедицинских исследованиях, поскольку позволяет не только исследовать механизмы патогенеза, но и осуществлять поиск биомаркеров заболеваний и служить диагностическим инструментом. Основной проблемой в метаболомном анализе на основе ВЭЖХ-МС/МС является необходимость скрининга как можно большего числа метаболитов разных классов, имеющих разные физико-химические свойства. Для их разделения применяются хрома-

тографические условия, ортогональные друг другу: обращенно-фазовая и гидрофильная хроматография, которые реализуются на колонках с неполярным и полярным сорбентом соответственно. В нашей работе предложен подход с использованием синтезированной колонки с монокристаллическим сорбентом, на которой реализуются оба режима разделения, позволяющие проводить скрининг более 400 к анализу как полярных, так и неполярных метаболитов. Применение разработанного подхода к анализу крови мышей, подвергшихся рентгеновскому облучению, позволило детектировать маркеры лучевой болезни на ранней стадии в ситуации, когда общий анализ крови не показал ее признаков.

Руководители работ – член-корр. РАН Салахутдинов Н.Ф., член-корр. РАН Покровский А.Г. Ответственные исполнители НИОХ СО РАН: Басов Н.В., к.х.н. Рогачев А.Д., Алешкова М.А., к.т.н. Гайслер Е.В., к.х.н. Сотникова Ю.С., д.б.н. Толстикова Т.Г., д.х.н. Яровая О.И.

Публикации:

Global LC-MS/MS targeted metabolomics using a combination of HILIC and RP LC separation modes on an organic monolithic column based on 1-vinyl-1,2,4-triazole. N. V. Basov, A. D. Rogachev, M. A. Aleshkova, E. V. Gaisler, Y. S. Sotnikova, Y. V. Patrushev, T. G. Tolstikova, O.I. Yarovaya, A. G. Pokrovsky, N. F. Salakhutdinov, *Talanta*, **2024**, v. 267, 125168.

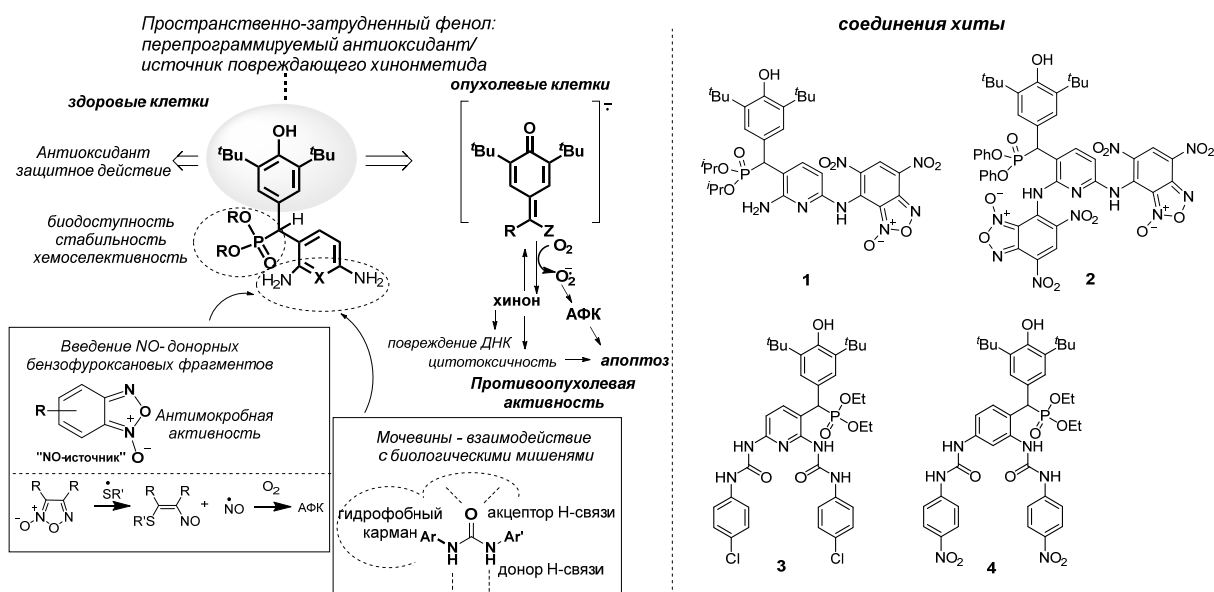


II. Новые методы синтеза физиологически активных соединений

Новые перспективные противоопухолевые вещества на основе пространственно-затрудненных фенолов

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

Впервые синтезирована библиотека новых гибридных молекул, объединяющих пространственно-затрудненный фенольный фрагмент с активирующей фосфонатной группой и мочевино/тиомочевинные или бензофуроксановые фрагменты. Выявлены соединения-лидеры с высоким уровнем цитотоксичности по отношению к опухолевым клеточным линиям (HuTu 80, M-HeLa, MCF-7) с индексом селективности SI от 4 до 6.



Руководитель работ – д.х.н, проф. А.Р. Бурилов.

Ответственные исполнители: к.х.н. Э.М. Гибадуллина, д.х.н. Е.А. Чугунова, д.х.н. А.Р. Газизов, к.х.н. Неганова М.Е., к.б.н. А.Д. Волошина, к.х.н. М.Н. Хризанфоров, д.х.н. О.Г. Синяшин, к.х.н. И.В. Алабугин.

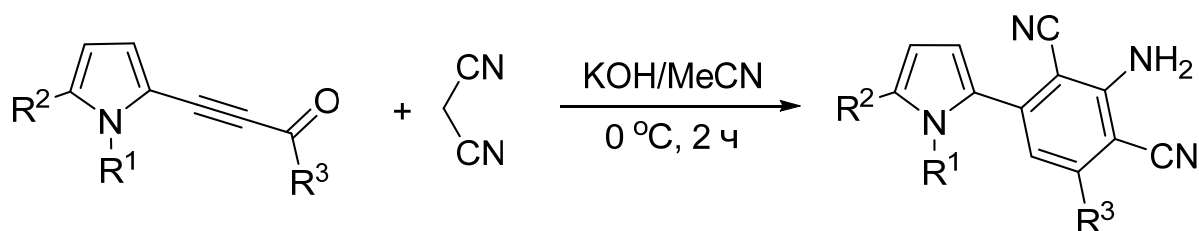
Публикации:

Int. J. Mol. Sci. (Q1), 2023, P. 12637. doi.org/10.3390/ijms241612637; Pharmaceuticals (Q1), 2023, P. 499. doi.org/10.3390/ph16040499; Патент на изобретение № 2796810. Опувл. 29.05.2023; Eur. J. Med. Chem. (Q1), 2019, P. 111735. doi:10.1016/j.ejmech.2019.111735.

Синтез 2-(3-амино-2,4-дицианофенил)пирролов – новых фотосенсибилизаторов для тераностики

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)
Иркутский научный центр травматологии и хирургии (Иркутск)*

Разработан эффективный метод синтеза 2-(3-амино-2,4-дицианофенил)пирролов, функционализированных ароматическими или гетероароматическими заместителями в бензольном кольце, на основе реакции нуклеофильного присоединения малонодинитрила к ацилэтинилпирролам – продуктам беспалладиевого кросс-сочетания пирролов с электрофильными ацилгалогенацетиленами в среде твердых оксидов и солей металлов. Реакция протекает в системе KOH–MeCN (0°C, 2 ч) и приводит к целевым соединениям с выходами от высоких до количественных.



Установлено, что синтезированные 2-(3-амино-2,4-дицианофенил)пирролы являются новыми эффективными фотосенсибилизаторами, способными визуализировать клетки злокачественных опухолей и разрушать их при облучении светом с длиной волны в диапазоне 451–515 нм.

Руководители работы – академик РАН Б.А. Трофимов.

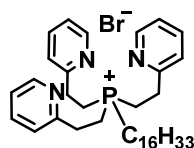
Исполнители – д.х.н. Л.Н. Собенина, д.м.н. И.А. Шурыгина, к.х.н. М.Д. Гоцко, к.х.н. И.В. Салий, к.м.н. И.С. Трухан, к.м.н. Н.Н. Дремина.

Новые биоактивные фосфорорганические соединения – перспективные кандидаты для разработки противоопухолевых и противомикробных препаратов

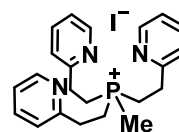
Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)

На базе элементарного фосфора по бесхлорной экологически безопасной методологии синтезированы новые фосфорорганические соединения: трис(2-пиридилэтил)фосфин, трис(5-пиразолилметил)фосфиноксид и 2-имидазолилметил(бис-2-фенилэтил)фосфиноксид, проявившие свойства соединений-лидеров, перспективных для создания на их основе противоопухолевых и противомикробных препаратов.

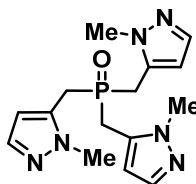
Трис(2-пиридилэтил)цетилфосфоний бромид показал в 10 раз более высокую противоопухолевую активность, чем цисплатин. Иодид метил[трис(пиридилэтил)]фосфония активен против грамположительных и грамотрицательных бактерий (превосходит гентамицин). Трис(5-пиразолил)метилфосфиноксид и 2-имидазолилдиди(2-фенилэтил)фосфиноксид оказались эффективными против грамположительных бактерий. Активность этих соединений превосходит активность гентамицина.



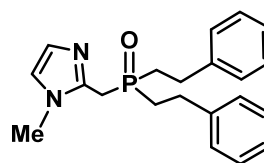
Высокая противоопухолевая активность (в 10 раз активнее цисплатина)



Высокая антимикробная активность относительно грамотрицательных (МИК 6-12 мг/мл) и грамположительных бактерий (МИК 25 мг/мл), превосходит гентамицин



Высокая антимикробная активность относительно грамположительных бактерий (МИК 15 мг/мл), превосходит гентамицин



Высокая антимикробная активность относительно грамположительных бактерий (МИК 6-25 мг/мл), превосходит гентамицин

Руководитель работы – академик РАН Б.А. Трофимов, исполнители – д.х.н. С.Ф. Малышева, д.х.н. В.А. Куимов, д.б.н. Л.А. Беловежец, к.х.н. Н.А. Белогорова.

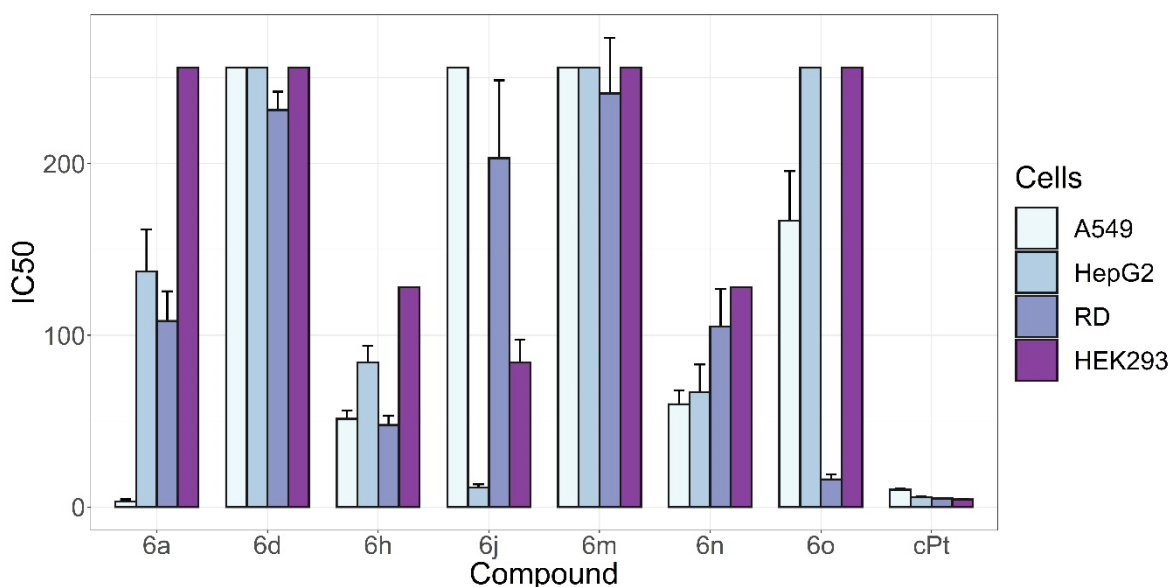
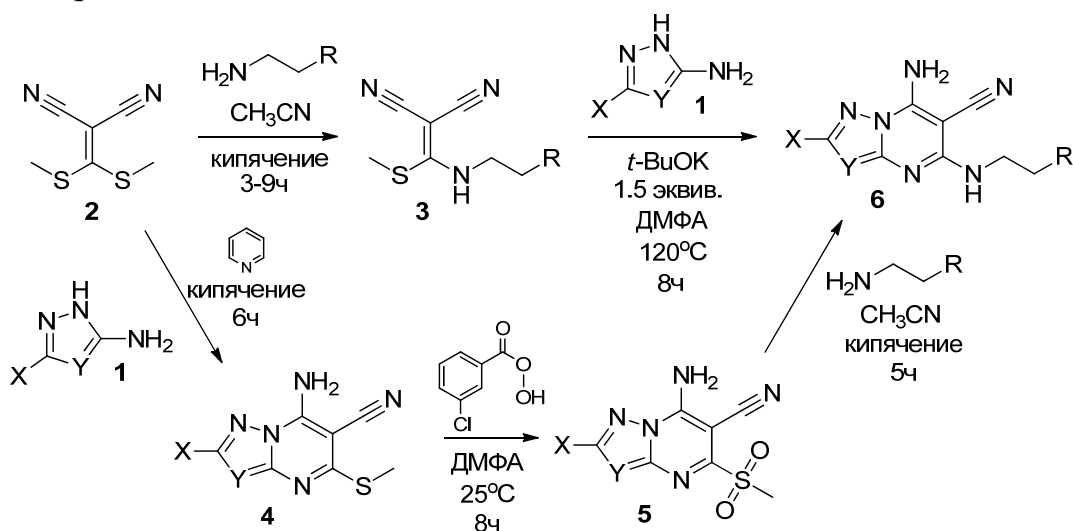
5-(Алкиламино)-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилы: подходы к синтезу и противоопухолевая активность

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

Злокачественные опухоли являются второй из лидирующих причин смертности в мире после сердечно-сосудистых заболеваний. В последнее время было показано, что одним из актуальных направлений в лечении онкологических заболеваний является иммунотерапия. Данный подход может включать использование специальных антител или же малых молекул как лекарственных средств, влияющих на регуляторы иммунной системы (*immune checkpoints*). Среди таковых особо можно выделить аденозиновые рецепторы (AP), поскольку было отмечено, что в микроокружении некоторых типов опухолей наблюдается повышенная концентрация аденозина, который, связываясь с A_{2a} подтипом AP в качестве агониста, приводит к снижению воспаления и замедлению иммунного ответа. Таким образом, мишень-ориентированный поиск новых антагонистов A_{2a} AP является перспективным подходом к разработке «следующих в классе» средств химиотерапии онкологических заболеваний.

Было показано, что наибольшим сродством и селективностью по отношению к A_{2a} AP обладают производные азолоазинового ряда с мостиковым атомом азота. Нашей исследовательской группой за последние годы было предложено несколько оригинальных синтетических подходов к структурным аналогам известных антагонистов A_{2a} AP среди азолоазинов. В данном исследовании эта стратегия получила развитие с точки зрения поиска гетероциклов с прямым противоопухолевым действием. Предложено два варианта синтеза ранее неизвестных 5-алкиламино-6-нитрил-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидинов **6**. Первый включает циклоконденсацию различных аминоазолов **1** и 2-[бис(метилтио)метилден]малондинитрила **2**, окисление метилсульфанильной группы до сульфона **5** в полученных 7-амино-5-(метилсульфанил)азоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилах **4** и замещение сульфона на алкиламиногруппу. Вторым вариантом заключается в замещении одной метилсульфанильной группы в исходном малонитриле **2** с получением 3-(алкиламино)-3-(метилсульфанил)-2-цианоакрилонитрила **3** и его последующую циклоконденсацию с аминоазолами **1**, условия которой были оптимизированы. Установлено, что вторым методом является более предпочтительным с точки зрения числа стадий синтеза,

выхода целевых продуктов **6** и толерантности к заместителям в гетероциклическом ядре.



Выполненное исследование цитотоксического действия полученных 5-(алкиламино)-7-аминоазоло[1,5-*a*]пиримидин-6-карбонитрилов **6** на клетках карциномы легкого (A549), гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2), эмбриональной рабдомиосаркомы (RD) и почки эмбриона человека (HEK293) показано, что полученные азолопиримидины проявляют сравнимое с цисплатином цитотоксическое действие на опухолевые клетки, при этом не оказывая существенного влияния на жизнеспособность нормальных клеток почки эмбриона человека. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего поиска канцеролитических агентов среди соединений данного хемотипа.

Руководитель работы – член-корр. РАН В.Л. Русинов.

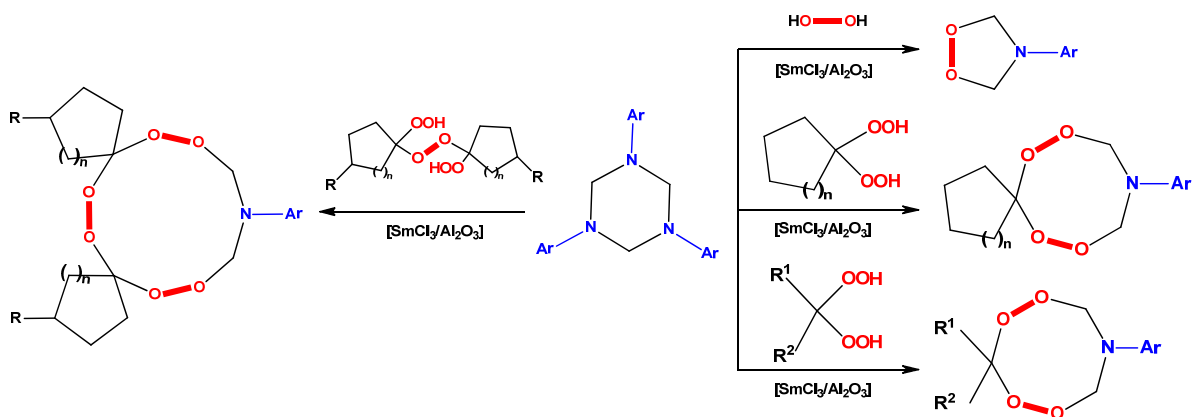
Исполнители – к.м.н. В.В. Мелехин, к.х.н. К.В. Саватеев.

Новый каталитический метод синтеза циклических азапероксидов, обладающих высокой цитотоксической активностью

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Широкое применение в медицинской практике природных и синтетических O-, N- и S-содержащих циклических и ациклических пероксидов в качестве лекарственных препаратов стимулирует проведение исследований по разработке эффективных и технологичных методов получения новых классов гетероатомсодержащих пероксидов, особенно N-содержащих.

В развитие проводимых нами исследований в области синтеза и изучения биологической активности азапероксидов мы изучили циклоаминометилирование OH-кислот с помощью 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианов. Был осуществлен синтез пяти-, восьми- и одиннадцатичленных азапероксидов по реакции циклоаминометилирования перекиси водорода, гем-бисгидропероксидов и 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканов) с 1,3,5-триарил-1,3,5-триазианами под действием гетерогенного катализатора $\text{SmCl}_3/\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$. Установлена цитотоксическая активность тетраоксазоканов в отношении четырех клеточных линий. Показано восстановление пероксидной группы в азапероксидах под действием Fe(II). Обнаружено, что синтезированные дипероксиды индуцируют процессы клеточной гибели, которая усиливается в присутствии ионов железа и протекает по типу аутофагии.



Руководитель работы – д.х.н. Н.Н. Махмудиярова, **исполнитель** – к.х.н. И.Р. Ишмухаметова.

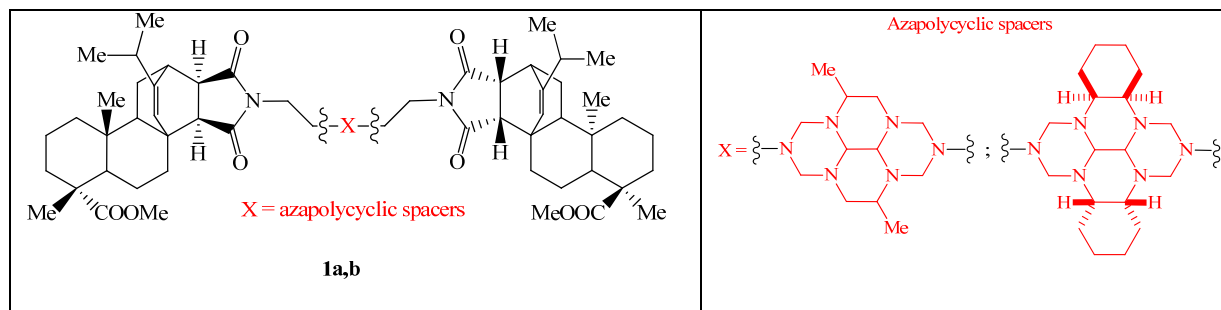
Организация-соисполнитель: Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН.

Синтез и цитотоксическая активность терпеноидных димеров с азаполициклическими спейсерами

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

Диеновый аддукт левопимаровой кислоты и малеинового ангидрида – малеопимаровая кислота и ее метиловый эфир привлекают внимание в качестве объектов для получения соединений, обладающих широким спектром биологического действия (противоопухолевое, противовирусное, противовоспалительное действие).

Для расширения библиотеки новых биологически активных терпеноидов каталитической конденсацией аминокпроизводных метилмалеопимарата с формальдегидом и диметилтетраазадекалином (или *цис*-тетраазапергидротетраценом) были синтезированы новые димерные терпеноиды, содержащие полиазаполициклические спейсеры **1a,b**.



Для новых терпеноидных димеров проведена оценка влияния на жизнеспособность условно-нормальных (клетки эмбриональной почки человека HEK293) и опухолевых клеток (гепатоцеллюлярной карциномы человека HepG2, аденокарциномы толстого кишечника HTC-116, моноцитарной лейкемит ТНР-1, карциномы молочной железы MCF-7, аденокарциномы легкого A549, Т-клеточного лейкоза Jurkat и нейробластомы SH-SY5Y). Выявлена умеренная цитотоксичность **1a,b** по отношению к HEK293, HTC-116, MCF-7, ТНР-1, A549, SH-SY5Y и Jurkat.

In vitro цитотоксическая активность димеров **1a,b** в отношении клеточных линий.

	HEK293	HepG2	HTC-116	SH-SY5Y	MCF-7	A-549	Jurkat	THP-1
	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM	IC ₅₀ /μM
1a	53.5± 0.4	> 100	68.4±0.5	55.8±0.5	39.5±0.2	73.3±0.8	37.1±0.2	46.8±0.5
1b	68.8±1.6	> 100	82.3±0.1	77.9±0.2	58.6±1.4	> 100	45.9±0.3	60.0±2.9
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. Е.Б. Рахимова, исполнитель: к.х.н., н.с. В.Ю. Кирсанов, соисполнитель: член-корр. РАН, д.б.н. Ю.В. Вахитова (ИБГ УФИЦ РАН)

Публикация:

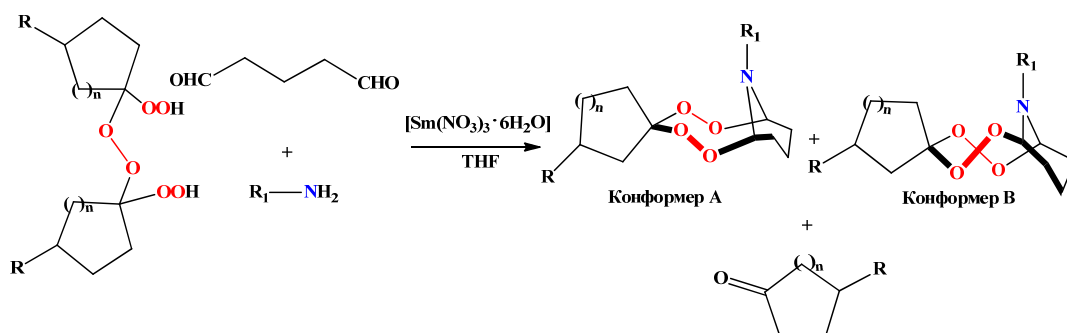
Elena B. Rakhimova et al. *Mendeleev Commun.*, 2023, 33, 64–66.

Каталитический синтез и цитотоксическая активность мостиковых бициклических азапероксидов

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

В настоящее время существует необходимость поиска более простых препаративных путей получения полициклических пероксидов, таких как производные артемизинина либо разработки новых органических пероксидов с такой же или более высокой биологической эффективностью.

Нами разработан новый метод синтеза мостиковых тетраоксазаспиробикалоалканов за счет мультикомпонентной реакции первичных ариламинов с 1,1'-пероксибис(1-гидропероксициклоалканами) и пентан-1,5-диалем. Благодаря мультикомпонентной стратегии азотсодержащие циклические пероксидные соединения стали легко синтезируемыми и более доступными, существенно расширено их структурное разнообразие. Обнаружена высокая цитотоксическая активность синтезированных соединений в отношении клеточных линий Jurkat, K562 и U937, а также нормальных фибробластов. Показан биологический потенциал данных соединений в отношении индукции ферроптоза. Действие новых синтезированных азапероксидов сопоставимо с артемизинином в аспекте инициации ферроптоза в клетках.



Руководитель работы – д.х.н. Н.Н. Махмудиярова, исполнитель – к.х.н. И.Р. Ишмухаметова.

Организация-соисполнитель – Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского РАН.

Синтез и цитотоксическая активность *N*-[(алкилсульфанил)метил]- и *N*-[(арилсульфанил)метил]бензамидов

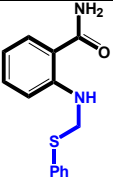
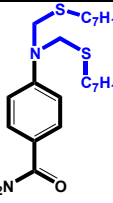
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

С целью поиска новых прекурсоров лекарств цитотоксического действия нами разработан каталитический подход к синтезу *N*-[(алкил(арил)сульфанил)метил]бензамидов с высокими выходами по реакции тиометилирования 2-, 3- и 4-аминобензамидов (алкил(арил)тио)метанолами, получаемыми *in situ*, и определена *in vitro* способность *S*-содержащих производных бензамида подавлять жизнеспособность опухолевых и условно-нормальных клеток (см. таблицу).

Согласно экспериментальным данным, только 4-{бис[(гептилтио)метил]амино}бензамид проявляет умеренную цитотоксическую активность в отношении всех клеточных линий, с наиболее выраженным действием в отношении линии Т-клеточного лейкоза Jurkat.

Цитотоксическая активность in vitro 2-}{(фенилтио)метил}амино}бензамида и 4-}{бис[(гептилтио)метил]амино}бензамида

Соединение	IC ₅₀ , мкМ							
	HEK293	HepG2	HTC116	SH-SY5Y	MCF-7	A549	Jurkat	THP-1
Фтор-урацил	6.3±0.7	3.9±0.7	2.4±0.9	1.2±0.3	1.0±0.04	0.3±0.02	0.7±0.1	4.3±0.8

	65.3±1.4	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
	72.2±1.5	68.5±0.5	72.8±2.1	55.0±0.6	63.8±2.3	64.5±0.7	39.2±0.2	46.4±0.7

Разработка синтеза новых S-содержащих производных бензамида – к.х.н. Р.Р. Хайруллина, изучение цитотоксической активности – член-корр. РАН Ю.В. Вахитова (ИБГ УФИЦ РАН).

Руководители работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков, член-корр. РАН С.Л. Синебрюхов, проф. РАН А.С. Гнеденков, **исполнитель** – В.С. Филонина.

Публикации:

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Ustinov A.Y., Sukhoverkhov S.V., Gnedenkov S.V. New polycaprolactone-containing self-healing coating design for enhance corrosion resistance of the magnesium and its alloys // *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 1. # 202; <https://doi.org/10.3390/polym15010202> (Q1, IF=5.0)

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Gnedenkov S.V. A Superior corrosion protection of Mg alloy via smart nontoxic hybrid inhibitor-containing coatings // *Molecules*. 2023. Vol. 28. # 2538. <https://doi.org/10.3390/molecules28062538> (Q1, IF=4.6)

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Ustinov A.Y., Gnedenkov S.V. Hybrid Coatings for active protection against corrosion of Mg and its alloys // *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 14. # 3035. <https://doi.org/10.3390/polym15143035> (Q1, IF=5.0)

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

Эмульсии Пикеринга, стабилизированные пластинчатыми нанокристаллами целлюлозы, для пероральной доставки донепезила

Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)

Нейродегенеративные заболевания, включая болезнь Альцгеймера, являются одной из самых распространенных проблем в мировом здравоохранении. Донепезил как обратимый ингибитор ацетилхолинэстеразы обладает значительной эффективностью и широко используется для уменьшения выраженности нервно-психических симптомов и улучшения когнитивных способностей. Актуальной задачей является разработка безопасной и удобной системы доставки жирорастворимых препаратов, включая донепезил, снижающей их разрушение в верхних отделах ЖКТ. Решением данной проблемы может быть использование эмульсий типа масло-в-воде.

Разработаны эмульсии оливкового масла, стабилизированные пластинчатыми нанокристаллами целлюлозы с супрамолекулярной структурой типа II. Показано, что использование пластинчатых нанокристаллов вместо классических стержневидных приводит к формированию нетоксичных физически стабильных эмульсий с размером капель менее 2 мкм, проявляющих необычное свойство для подобного рода систем – снижение вязкости при добавлении электролита. Это представляет практическую значимость при пероральном введении.

Комплексные исследования с многоступенчатой имитацией пищеварения показали высокую стабильность содержащих действующее вещество капель масла на пероральной и желудочной стадиях и их разрушение на стадии тонкого кишечника, где происходит всасывание донепезила у млекопитающих. Результаты теста распознавания новых объектов лабораторными мышами доказывают, что донепезилсодержащая эмульсия предотвращает липополисахарид-индуцированное ухудшение памяти по сравнению с водным раствором донепезила. Высокая стабильность в верхних отделах ЖКТ, сниженная вязкость в присутствии электролитов (в физиологических условиях) в сочетании с отсутствием острой токсичности позволяет рекомендовать разработанные

эмульсии в качестве удобной системы доставки различных жирорастворимых биологически активных веществ для перорального применения.

Руководитель работ – к.х.н. В.И. Михайлов.

Исполнители – к.х.н. М.А. Торлопов, н.с. И.Н. Васенева, Ф.В. Легкий, к.х.н. И.С. Мартаков, к.х.н. П.А. Ситников.

Публикация:

Vasily I. Mikhaylov, Mikhail A. Torlopov, Irina N. Vaseneva, Philipp V. Legki, Nikita M. Paderin, Ilia S. Martakov, and Petr A. Sitnikov Anti-Alzheimer Drug Delivery via Pickering Emulsions Stabilized by Plate-like Cellulose Nanocrystals // *Langmuir*. 2023, 39, 33, 11769–11781 doi.org/10.1021/acs.langmuir.3c01420



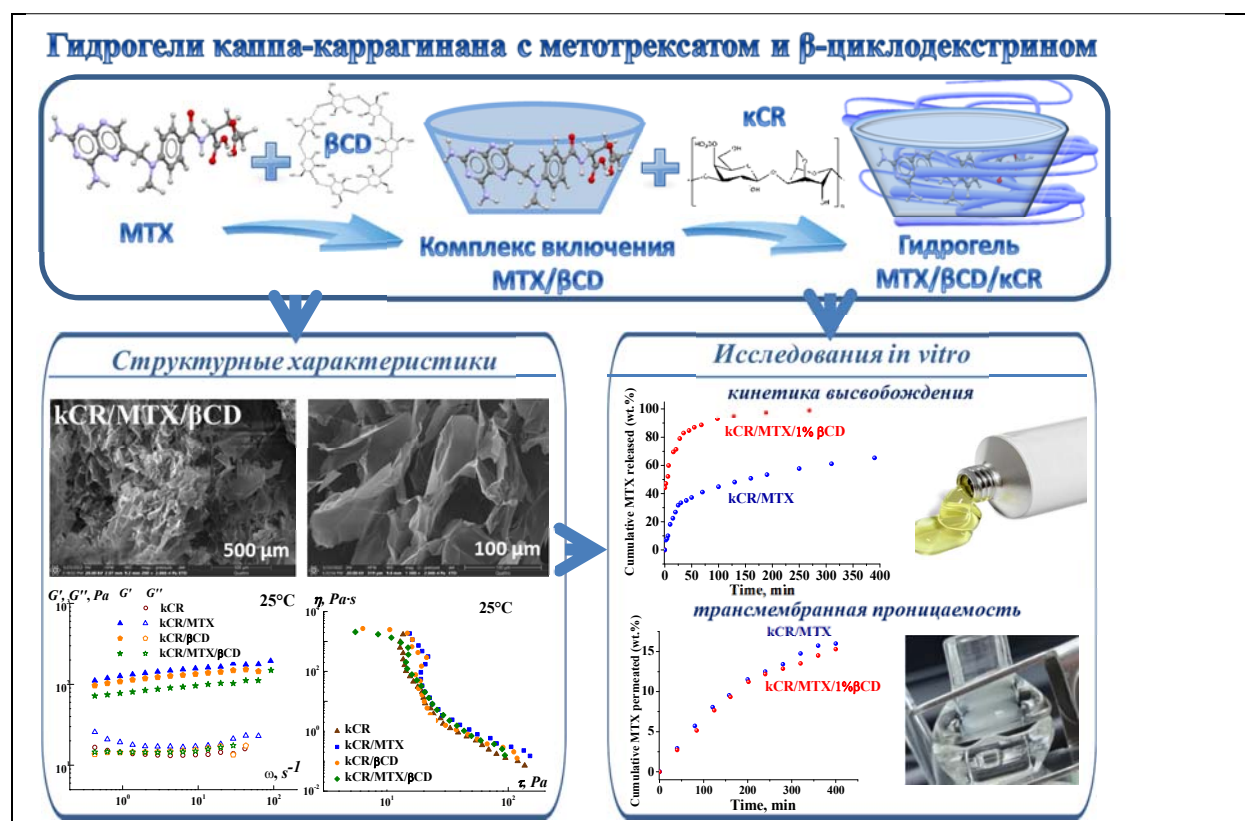
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 19-73-10091.

Гидрогели метотрексата на основе *каппа*-каррагинана: дизайн, физико-химические и фармакологически значимые свойства

Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (Иваново)

Полимерные гидрогели являются одними из перспективных материалов и открывают новый пласт в инновационной и фундаментальной медицине. Среди большого разнообразия полимеров, способных к гелеобразованию, особый интерес представляют биополимеры, являющиеся биосовместимыми и нетоксичными для живого организма. В данной работе впервые разработаны гидро-

гели на основе полисахарида *каппа*-каррагинана (кCR), в которые был инкорпорирован метотрексат (МТХ) – лекарственное соединение, обладающее противоопухолевой, иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью. Известно, что метотрексат слабо растворим в водной среде, поэтому для повышения его растворимости предложено использование солюбилизаторов – циклодекстринов. Показано, что за счет комплексообразования с β -циклодекстрином (β CD) можно увеличить содержание метотрексата в гидрогеле в 10 раз (до 0.1 мас.%), предотвратить его кристаллизацию во время хранения и повысить скорость высвобождения, при этом циклодекстрин не влияет на структурно-механические свойства геля. Полученные композитные гидрогели могут быть предложены для наружного использования в терапии онкологически и аутоиммунных заболеваний.

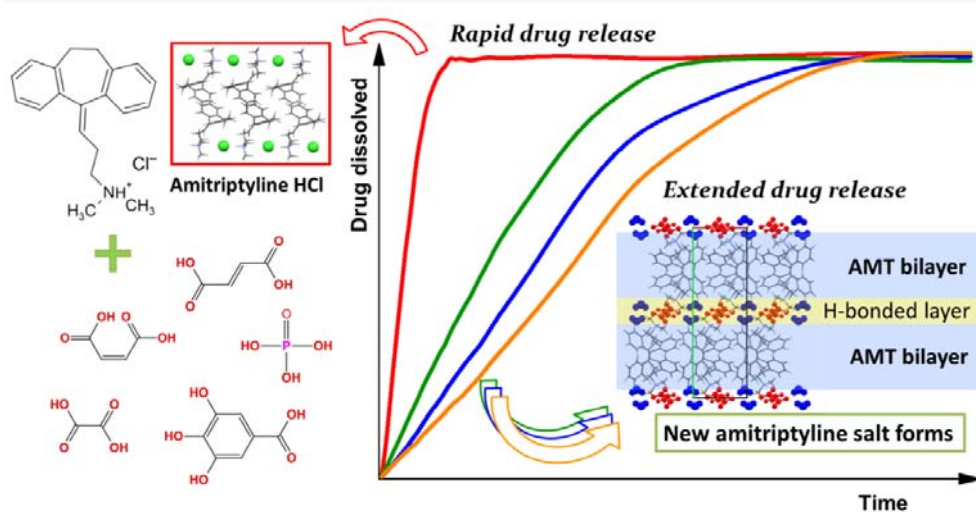


Руководитель работы – д.х.н. Терехова И.В., исполнители – к.х.н. Кочкина Н.Е., м.н.с. Агафонов М.А., асп. Никитина М.Г.

Новые многокомпонентные кристаллы амитриптилина с контролируемым высвобождением

*Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (Иваново)
Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН
(Москва)*

В настоящей работе впервые получены многокомпонентные кристаллические формы трициклического антидепрессанта амитриптилина (АМТ) с органическими кислотами и проведено комплексное исследование факторов, определяющих кинетику высвобождения активного компонента из твердых форм. Синтезированы и идентифицированы шесть солевых форм с малеиновой, щавелевой, фумаровой, ортофосфорной и галловой кислотами. Установлено, что кристаллы всех солей амитриптилина имеют слоистую упаковку, в которой чередуются 2D «гидрофильные» слои противоионов, и «гидрофобные» слои из углеводородных фрагментов АМТ. На основании квантово-химических расчётов были установлены наиболее сильные структурообразующие нековалентные взаимодействия в рассматриваемых кристаллах. Полученные кристаллические формы демонстрировали замедленное высвобождение активного компонента по сравнению с коммерческой формой препарата при растворении в среде, имитирующей желудочный сок. Для большинства солей экспериментальные профили растворения хорошо описываются моделью нулевого порядка. Показано, что малеат и оксалат амитриптилина являются наиболее перспективными системами для создания новых лекарственных препаратов с контролируемым высвобождением активного вещества.



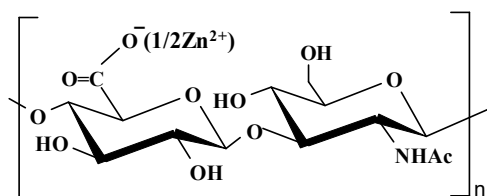
Руководитель проекта: проф., д.х.н. Перлович Г.Л., ответственный исполнитель: к.х.н., н.с. Воронин А.П.

Цинковая соль гиалуроновой кислоты: разработка назальной композиции для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей

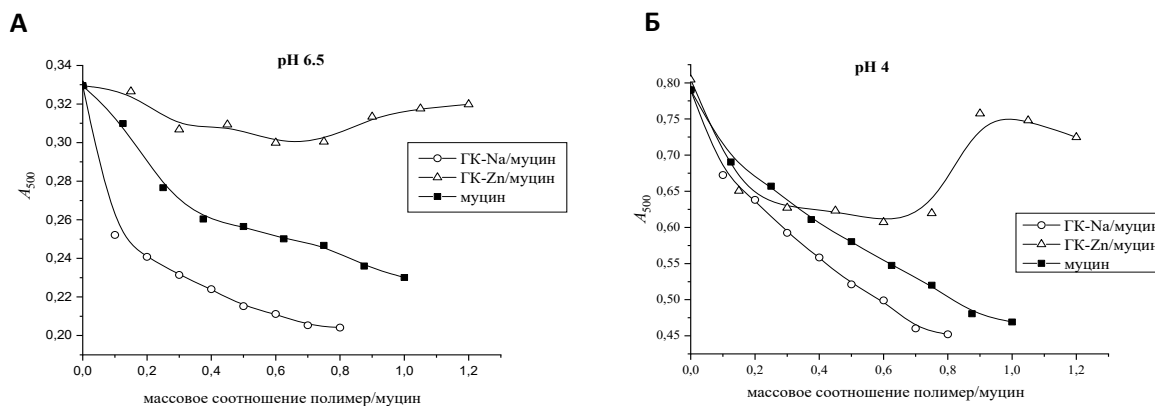
Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)

На основе цинковой соли гиалуроновой кислоты (ГК-Zn), известной своими антимикробными, противовирусными и противогрибковыми свойствами, разработано и запатентовано эффективное назальное средство для профилактики заболеваний верхних дыхательных путей. Впервые установлено, что по сравнению с нативной натриевой солью ГК цинковая соль ГК-Zn обладает повышенной мукоадгезивностью (способностью связываться с муцином) к слизистым оболочкам. Повышенная аффинность ГК-Zn к муцину важна для создания депо Zn^{2+} в слизистой носа и пролонгирования действия Zn^{2+} -содержащего профилактического средства или лекарства. Адгезия к мембранным муцинам слизистой способствует большей продолжительности интраназального нахождения композиций с увеличением положительных эффектов и более эффективного профилактического действия.

Мукоадгезивные свойства цинковой соли гиалуроновой кислоты



ГК-Zn, дисахаридное звено, $n = 250-7250$



Кривые турбидиметрического титрования при pH 6.5 (А) и pH 4 (Б)

О повышенной аффинности ГК-Zn к муцину свидетельствует положительная разность ΔA_{500} между кривыми турбидиметрического титрования ГК-Zn/муцин (Рис. 1, — Δ —) и вода/муцин (Рис. 1, — \blacklozenge —), в свою очередь, на отсутствие взаимодействия ГК-Na с муцином указывает отрицательная разность ΔA_{500} между кривыми титрования ГК-Na/муцин (Рис. 1, кривая — \circ —) и вода/муцин (Рис. 1, — \blacklozenge —).

Руководитель – к.х.н. И.Ю. Понеделькина, исполнитель – к.х.н. Э.А. Хайбрахманова.

Публикация: положительное решение о выдаче патента РФ № 2022122893/04.

Водорастворимые полиэлектролиты на основе *N*-виниламидов, винилсахаридов, ненасыщенных производных карбоновых кислот как высокоэффективные противовирусные средства

*Институт высокомолекулярных соединений РАН (Санкт-Петербург)
НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург)
НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (Санкт-Петербург)*

С целью разработки новых противовирусных препаратов синтезированы водорастворимые полиэлектролиты на основе *N*-виниламидов, винилсахаридов, ненасыщенных производных карбоновых кислот. Доклинические испытания показали низкую цитотоксичность и высокую противовирусную активность синтезированных полиэлектролитов в отношении вируса гриппа А, респираторно-синцитиального вируса А2 и вируса герпеса 1.

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

Публикации:

Патент на изобретение «**Водорастворимые сополимеры винилфосфоновой кислоты**» Авторы: Панарин Е.Ф., Назарова О.В., Золотова Ю.И., Зарубаев В.В., Бучков Е.В. Опубл. 17.01.2023

Патент на изобретение «Сополимеры N-виниламидов с солями оксикоричной кислоты» Авторы: Панарин Е.Ф., Нестерова Н.А., Штро А.А. Оpubл.29.05.2023.

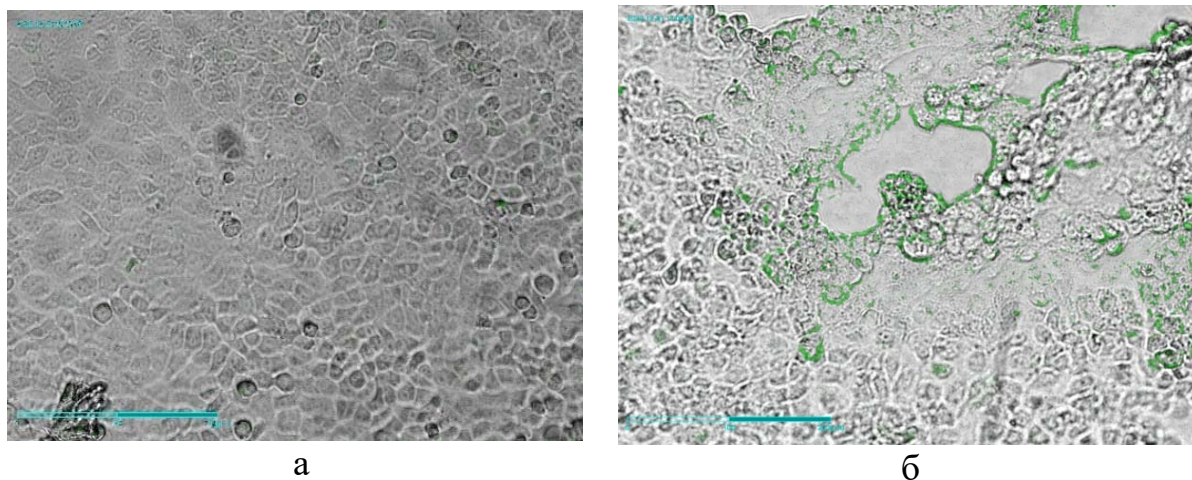
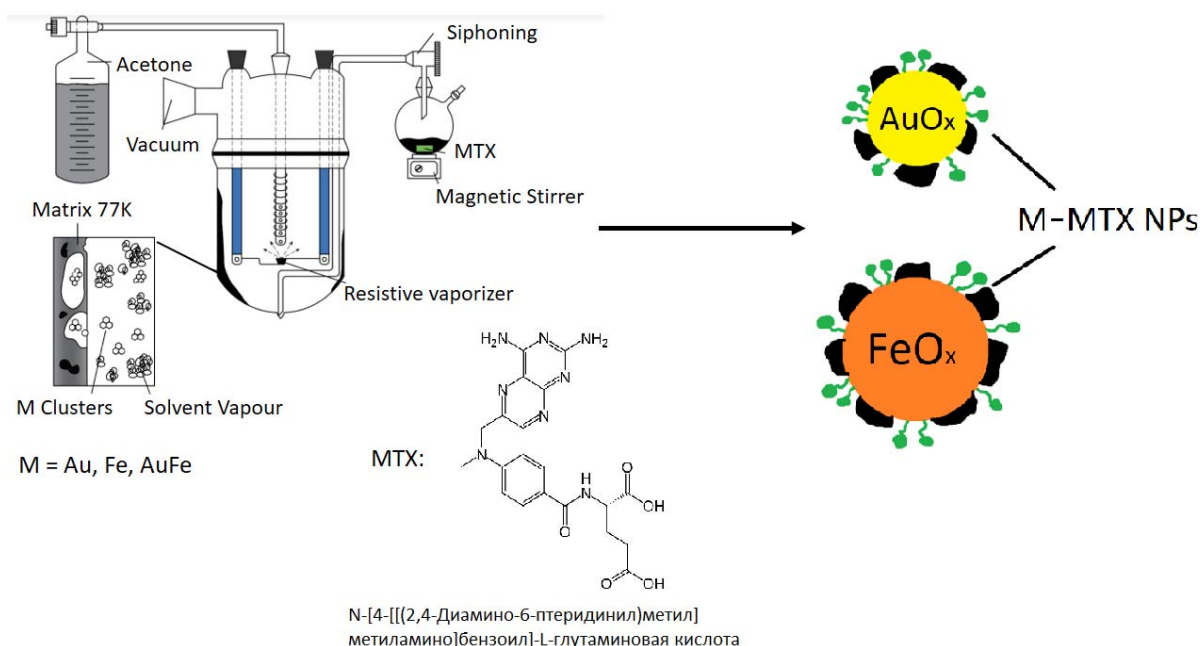


Рисунок. а) Процесс развития цитопатогенного действия респираторно-синцитиального вируса в клеточной культуре MA-104 (эмбриональная почка макаки-резус) через 5 суток после заражения в присутствии сополимера N-винилпирролидона с оксикоричной кислотой в дозировке 100 мкг/мл. б) Процесс развития цитопатогенного действия респираторно-синцитиального вируса в клеточной культуре MA-104 (эмбриональная почка макаки-резус) через 5 суток после заражения. Фотографии клеточного монослоя с флуоресцентной меткой получены на приборе Celloger Mini Plus в лаборатории химиотерапии вирусных инфекций НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева. Флуоресценция была достигнута при освещении клеток лазером с длиной волны 470 нм. Детекция сигнала вирусного антигена происходила на длине волны 510 нм и отмечалась на итоговом изображении зеленым цветом.

Конъюгаты метотрексата с наночастицами Au и FeO_x: антибактериальный и противоопухолевый потенциал

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

Разработана методика, которая включает в себя использование металло-парового синтеза для получения наночастиц металлов и их конъюгирование с цитостатическим лекарственным средством метотрексатом (MTX).



Размеры наночастиц металлов составляют 8,3 нм для Au и 1,8 нм для FeO_x. Для золота зарегистрированы состояния Au⁰, Au⁺ и Au³⁺. Модифицирование наночастиц метотрексатом приводит к снижению доли состояния Au⁰. Для наночастицы железа зарегистрированы состояния Fe³⁺ и Fe²⁺.

Исследование антибактериальной активности наночастиц FeO_x продемонстрировало их ингибирующее действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии. Наночастицы Au показали бактерицидное действие в отношении грамотрицательных бактерий.

Для характеристики цитотоксичности и противоопухолевого эффекта конъюгированных с метотрексатом наночастицами *in vitro* были проведены анализы МТТ и Neutral red с четырьмя клеточными линиями человека: A549 (клеточная линия карциномы легких человека); HeLa (клеточная линия аденокарциномы шейки матки человека); HT-29 (полученная из аденокарциномы толстой кишки); FL (клеточная линия амниона человека)

Немодифицированные наночастицы не вызывали значительного негативного эффекта на нераковые клетки человека. Обработка клеток конъюгатами метотрексата повлияла на клеточную морфологию и привела к уменьшению размера клеток и изменению нормальной эпителиоподобной морфологии. Конъюгаты показали более высокую лизосомно-специфическую токсичность против раковой клеточной линии A549, повышение активности метотрексата против клеток аденокарциномы толстой кишки и повышенную токсичность Au-MTX и Fe-MTX против клеток HT29.

Исследования выполнены при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-53-18006) и Национального научного фонда Болгарии (грант КР-06-RUSSIA-14).

Руководитель работы – к.х.н. А.Ю. Васильков; **исполнители** – А.А. Воронова, к.ф.-м.н. А.В. Наумкин, д.ф.-м.н. Я.В. Зубавичус, ass.prof. T. Batsalova, prof. B. Dzhambazov.

Соисполнители - Faculty of Biology, Paisii Hilendarski University of Plovdiv, Bulgaria.

Публикации:

1. Vasil'kov, A.; Voronova, A.; Batsalova, T.; Moten, D.; Naumkin, A.; Shtykova, E.; Volkov, V.; Teneva, I.; Dzhambazov, B. Evolution of Gold and Iron Oxide Nanoparticles in Conjugates with Methotrexate: Synthesis and Anticancer Effects. *Materials* 2023, 16, 3238. <https://doi.org/10.3390/ma16083238>
2. Batsalova Tsvetelina, Moten Dzhemal, Voronova Anastasiia, Dzhambazov Balik, Vasil'kov Alexander. Anticancer and antibacterial potential of methotrexate loaded iron nanoparticles produced by green synthesis method. *International Multidisciplinary Scientific GeoConference Surveying Geology and Mining Ecology Management, SGEM*, 2023, том 23, № 6.1
DOI: 10.5593/sgem2023/6.1/s24.01
3. Васильков А.Ю., Воронова А.А., Наумкин А.В., Бутенко И.Е., Зубавичус Я.В. Синтез и электронная структура биметаллических AuFe нанокмозитов. *Журнал неорганической химии*, 2023, том 68, № 7, с. 885-89.
DOI: 10.31857/S0044457X23600147
4. Voronova A.A., Naumkin A.V., Vasil'kov A.Yu. Role of an organic medium in the formation of Au, Fe, and AuFe nanopartocles obtained by metal vapor synthesis . *INEOS OPEN*, 2023, DOI: 10.32931/io2215a

Направленный синтез гидроксиапатитсодержащего покрытия для контроля скорости биорезорбции магниевых имплантатов

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Разработан способ модификации поверхности биорезорбируемых магниевых сплавов за счет создания методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) биосовместимого защитного покрытия, содержащего гидроксиапатит – естественный компонент костной ткани. Проведена детальная оценка уровня защитных свойств сплава Mg–0,8Ca с биоактивным покрытием при выдержке в среде для культивирования клеток млекопитающих (MEM). На

основе полученных данных определен механизм биорезорбции материала в условиях *in vitro* и предложена модель биодegradации сплава с ПЭО-покрытием (рисунок). Посредством изучения взаимосвязи между условиями формирования, составом и электрохимическими свойствами гетерогенных поверхностных структур имплантационных материалов показана перспективность применения защитных покрытий, содержащих гидроксиапатит, для контролируемой биорезорбции и повышения биоактивности магниевое сплава с целью его последующего применения в медицинской практике. В результате направленной модификации поверхности сплава магния можно получить имплантационный материал, характеризующийся не только скоростью degradation, сопоставимой со скоростью восстановления кости, но и свойствами, способствующими ускорению остеогенеза.

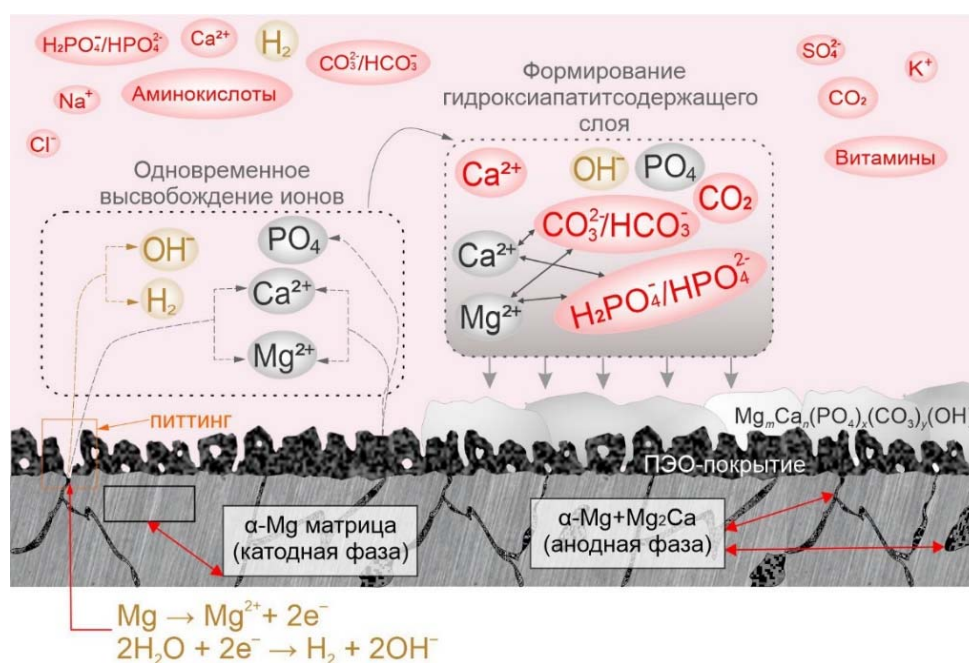


Рисунок. Установленный механизм коррозионной degradation сплава Mg–0,8Ca с ПЭО-покрытием в среде для культивирования клеток млекопитающих MEM.

Руководители работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков, член-корр. РАН С.Л. Синебрюхов, проф. РАН А.С. Гнеденков.

Исполнитель – В.С. Филонина.

Публикация:

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Gnedenkov S.V. Hydroxyapatite-containing PEO-coating design for biodegradable Mg-0.8Ca alloy: Formation and corrosion behaviour // Journal of Magnesium and Alloys. 2023. In press.

<https://doi.org/10.1016/j.jma.2022.12.002> (Q1, IF=17.6)

Гибридные smart-покрытия с таргетной доставкой активных компонентов для магниевых имплантатов

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Разработан не имеющий аналогов оригинальный способ модификации поверхности биорезорбируемого магниевое сплава (на примере деформируемого сплава МА8 – система Mg-Mn-Ce), а также чистого магния, полученного по аддитивной технологии (методом лазерной порошковой наплавки), посредством формирования гибридных покрытий, содержащих органические биосовместимые ингибиторы коррозии (олеат натрия, бензотриазол, 8-оксихинолин), придающие защитному слою эффект самозалечивания (рисунок). Герметизация пор предварительно нанесенного методом плазменного электролитического оксидирования (ПЭО) покрытия биodeградируемым полимерным материалом (поликапролактоном) способствует значительному снижению скорости выхода ингибитора в агрессивную среду. Определен уровень защитных свойств в условиях *in vitro* и проведена оптимизация процесса формирования защитного гибридного слоя. Полученный результат позволяет продлить эффект активной антикоррозионной защиты сформированных гибридных слоев.

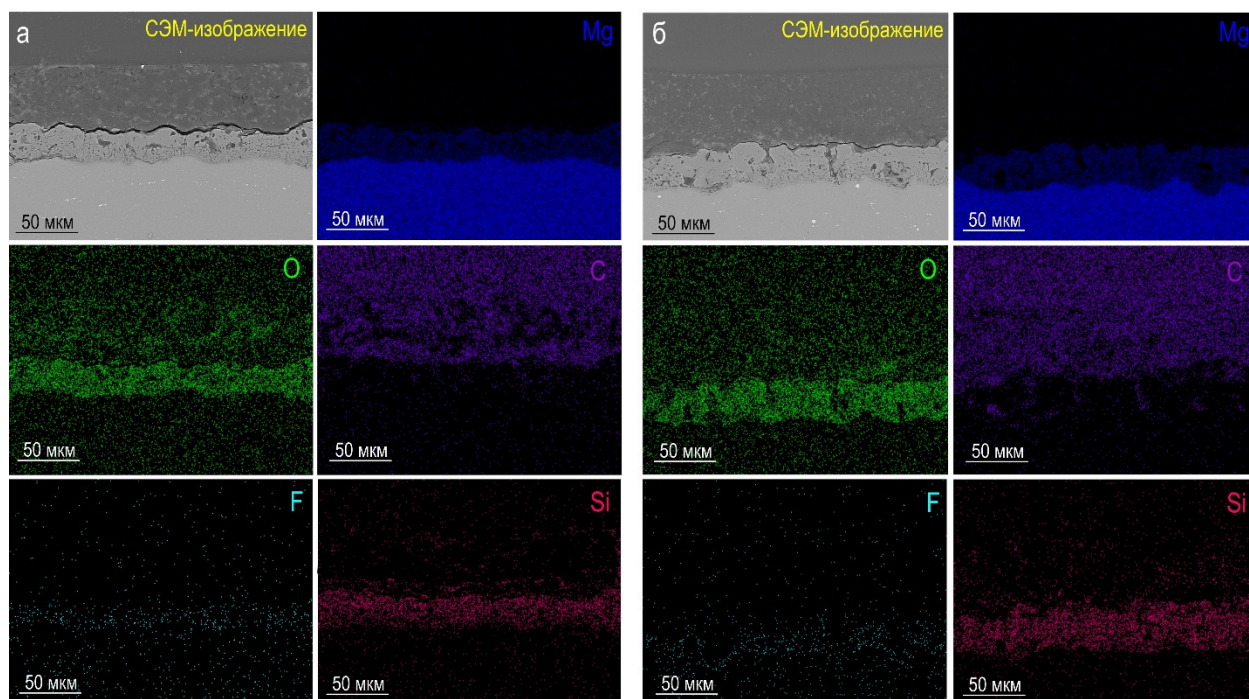


Рисунок. Изображения гибридного покрытия, пропитанного поликапролактоном и олеатом натрия в различной концентрации (а – 0,05 моль/л, б – 0,1 моль/л), и распределения элементов по толщине защитного слоя.

Предложенный способ формирования эффективного гибридного покрытия позволяет обеспечить необходимый уровень и продолжительность периода защиты (соизмеримого с временем выздоровления) от коррозии и контролируемую деградацию биомедицинских изделий из магния и его сплавов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения гибридных покрытий для контролируемой биорезорбции и повышения биоактивности имплантационного материала на основе магния с целью его последующего применения в медицинской практике. Достигнутые результаты позволяют создать «новые материалы», перспективные для использования в медицине, посредством создания «умных систем, обладающих эффектом самозалечивания».

Руководители работы – член-корр. РАН С.В. Гнеденков, член-корр. РАН С.Л. Синебрюхов, проф. РАН А.С. Гнеденков.

Исполнитель – В.С. Филонина.

Публикации:

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Ustinov A.Y., Sukhoverkhov S.V., Gnedenkov S.V. New polycaprolactone-containing self-healing coating design for enhance corrosion resistance of the magnesium and its alloys // *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 1. # 202; <https://doi.org/10.3390/polym15010202> (Q1, IF=5.0)

Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Gnedenkov S.V. A Superior corrosion protection of Mg alloy via smart nontoxic hybrid inhibitor-containing coatings // *Molecules*. 2023. Vol. 28. # 2538. <https://doi.org/10.3390/molecules28062538> (Q1, IF=4.6)

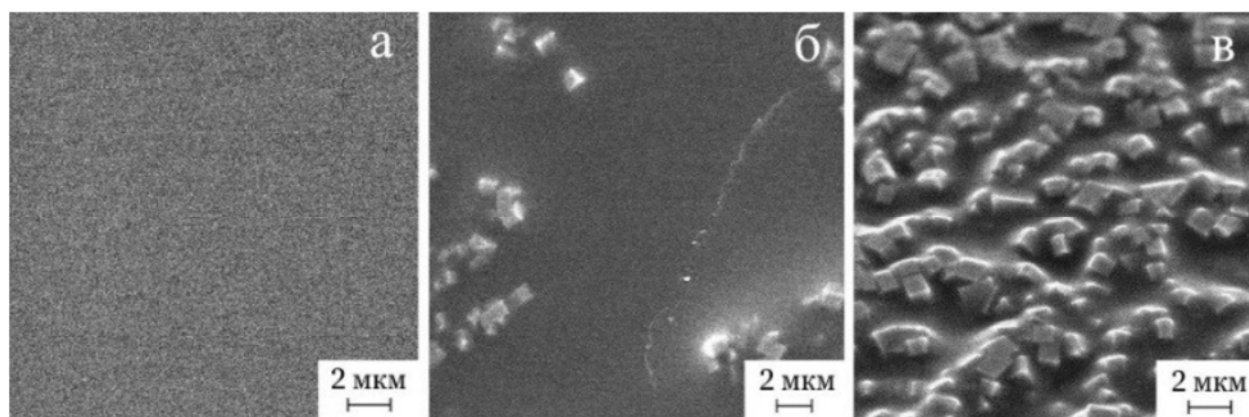
Gnedenkov A.S., Sinebryukhov S.L., Filonina V.S., Ustinov A.Y., Gnedenkov S.V. Hybrid Coatings for active protection against corrosion of Mg and its alloys // *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 14. # 3035. <https://doi.org/10.3390/polym15143035> (Q1, IF=5.0)

Функциональные стеклокерамические материалы (биостекла) на основе Bioglass 45S5

Институт химии ДВО РАН (Владивосток)

Разработан метод синтеза функциональных стеклокерамических материалов на основе Bioglass 45S5 пиролизом смеси органических растворов. Получены образцы биостекол, допированные оксидами циркония(IV) и тантала(V). Исследовано влияние допирования на свойства биостекол методами РФА, РЭМ, ЭДС. Установлено изменение физических и химических свойств Bioglass 45S5

с увеличением содержания функциональной добавки. Полученные материалы не представляют угрозы радиоактивного заражения организма и снижают вероятность возникновения лучевых осложнений в здоровых тканях, что позволяет эффективно проводить лечение. Например, комбинация биостекла и оксида тантала является перспективной при создании препарата для локальной радиомодификации больных, нуждающихся в лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований.



*Рисунок. Микрофотографии стекла, содержащего Ta_2O_5 :
10 масс. % (а); 20 масс. % (б); 40 масс. % (в).*

Руководитель работы – д.х.н. М.А. Медков, исполнитель – к.х.н. Д.Н. Грищенко.

Публикация:

Медков М.А., Грищенко Д.Н. Получение функциональных стеклокерамических материалов методом пиролиза органических растворов // Труды Кольского научного центра РАН. Серия: Технические науки. 2023. Т. 14, № 4. С. 44–50.

<https://doi.org/10.37614/2949-1215.2023.14.4.007>

IV. Компьютерные технологии

PHYTO4HEALTH – база данных фитокомпонентов фармакопейных лекарственных растений России

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва)

Химические соединения природного происхождения (ПС) характеризуются высоким структурным разнообразием и широким набором видов биологической активности. Поэтому ПС представляют собой перспективный источник для поиска новых фармакологических веществ. Длительный опыт традиционного применения лекарственных растений России (ЛРР) открывает перспективы поиска и разработки новых лекарственных препаратов. Для определения приоритетных направлений исследования ПС широко используется компьютерный подход, основанный на анализе зависимостей «структура–активность». Однако до недавнего времени оценка *in silico* фармакологического потенциала фитокомпонентов российских лекарственных растений была затруднена из-за отсутствия информационного массива, содержащего имеющиеся сведения о фитокомпонентах ЛРР.

Целью нашей работы является сбор и агрегация данных о химической структуре, физико-химических параметрах и результатах лабораторной оценки взаимодействия с молекулярными мишенями человека для фитокомпонентов ЛРР, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ) XIV издания.

В результате анализа текстов тематических научных публикаций и сведений, представленных в крупных химических репозиториях (ChEMBL, PubChem) и специализированных свободно доступных базах данных ПС, удалось идентифицировать 3 178 химических соединений, представленных в фитохимическом составе 268 видов растений, входящих в ГФ РФ. Общее количество ассоциаций «растение – часть растения – фитокомпонент» составило 9 489. Информация о химических соединениях была дополнена результатами лабораторного тестирования их взаимодействия с 802 молекулярными мишенями человека. Общее количество таких записей превысило 13 000. Кроме того, сведения в базе данных были обогащены результатами *in silico* оценки биологической активности, полученными с применением компьютерной про-

граммы PASS Refined 2022. Количество уникальных видов биологической активности, которое прогнозирует данная программа – 1954, а общее количество записей о биологических активностях, предсказанных при пороге $P_a > 0.5$ в базе данных, превысило 135 000.

Для представления собранных данных широкому кругу пользователей был разработан веб-ресурс Phyto4Health. Веб-интерфейс данного ресурса позволяет производить поиск с помощью нескольких типов поисковых процедур, включая поиск по выбранным категориям, включая названия химических соединений, растений, молекулярных мишеней и наименования видов биологической активности, предсказанных PASS (рис. 1).

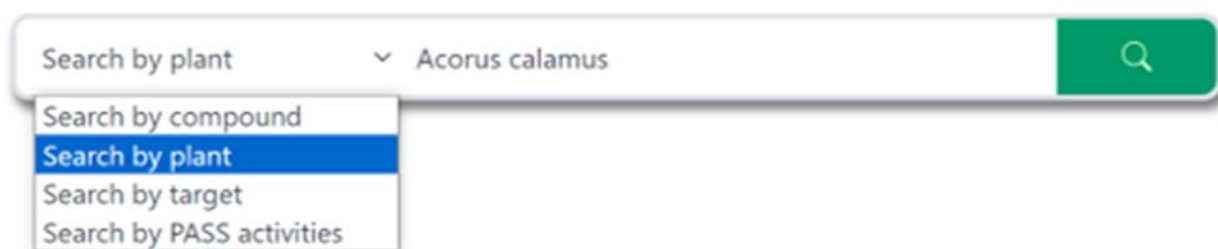


Рисунок 1 – Интерфейс «Простого поиска».

Расширенный поиск позволяет ограничить диапазон значений физико-химических свойств и сформировать результат по ранее описанным категориям. Поиск по сходству химических структур позволяет выполнять оценки сходства между соединением пользователя и соединениями базы данных (рис. 2).

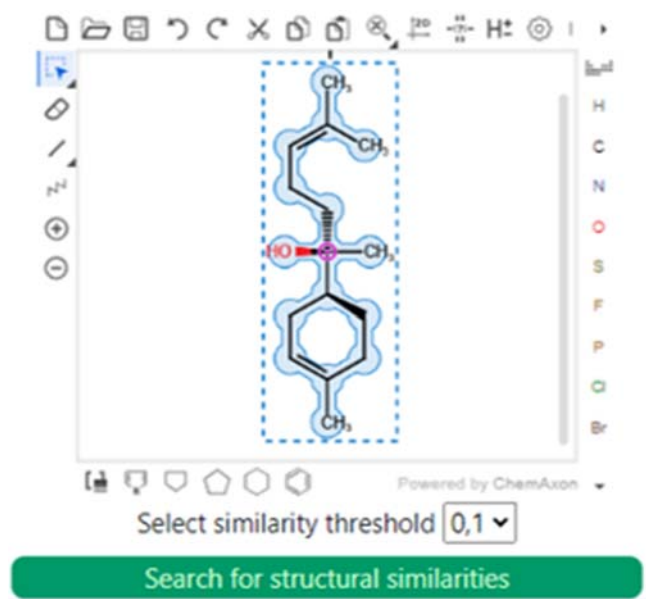


Рисунок 2 – Интерфейс для ввода информации о структурной формуле химического соединения в качестве запроса.

База данных свободно доступна в Интернет: <https://www.way2drug.com/p4h/>.

Руководители работы – член-корр. РАН, проф., д.б.н. В.В. Поройков, к.ф-м.н. Д.А. Филимонов.

Исполнители – Н.С. Ионов, к.б.н. Д.С. Дружиловский.

Публикации:

1. Ionov, N., Druzhilovskiy, D., Filimonov, D., Poroikov, V. Phyto4Health: Database of Phytocomponents from Russian Pharmacopoeia Plants //Journal of Chemical Information and Modeling. – 2023. – Т. 63. – №. 7. – С. 1847-1851.
2. Ионов Н.С., Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Поройков В.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных Phyto4Health № 2023622658. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, 14.07.2023 г.

Указатель организаций, предоставивших материалы для сборника

1. Ивановская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения РФ (Иваново)	30
2. Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (Москва)	32, 102
3. Институт высокомолекулярных соединений РАН (Санкт-Петербург)	94
4. Институт неорганической химии им. А. В. Николаева СО РАН (ИНХ СО РАН) (Новосибирск)	44, 46
5. Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (Уфа)	37, 38, 40, 84–87, 93
6. Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН (Москва)	92
7. Институт органического синтеза им. И.Я. Пастовского УрО РАН (Екатеринбург)	16, 60, 71, 75, 76
8. Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань)	61, 79
9. Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва)	21, 23
10. Институт физиологически активных веществ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН (ИФАВ РАН) (Черноголовка)	34, 36, 55, 57, 59, 60, 62
11. Институт химии ДВО РАН (Владивосток)	51, 97, 99, 100
12. Институт химии растворов им. Г.А. Крестова РАН (Иваново)	30, 90, 92
13. Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар)	25, 42, 89
14. Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (Москва)	48, 50, 64, 95
15. Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск)	80, 81
16. Иркутский научный центр травматологии и хирургии (Иркутск)	80

17. Казанский (Приволжский) федеральный университет, научно-образовательный центр фармацевтики (Казань)	27, 73
18. Марийский государственный университет (Йошкар-Ола)	37
19. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова (Москва)	50, 55
20. НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России (Санкт-Петербург)	41
21. НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (Санкт-Петербург)	94
22. НИИ фармакологии имени В.В.Закусова (Москва)	53, 68
23. НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Санкт-Петербург)	94
24. Новосибирский институт органической химии СО РАН (Новосибирск)	22, 77
25. Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет) (Санкт-Петербург)	41
26. Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН (Владивосток)	51
27. Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина (Екатеринбург)	71, 82
28. Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова РАН (Москва)	66
29. ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка)	28, 34, 36, 55, 57, 59, 60, 62
30. ФИЦ Фундаментальные Основы Биотехнологии РАН (Москва)	17

Важнейшие научные результаты в сфере медицинской химии в 2023 году

Сдано в печать 12.03.24. Подписано в печать 13.03.24. Формат 60 x 84/16.

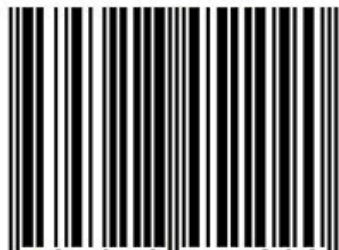
Объем 6.75 п.л. Заказ 37. Тираж 100 экз.

Отпечатано в ФИЦ ПХФ и МХ РАН

142432, Московская обл., г. Черноголовка, просп. ак. Семенова, 5

Тел. 8(49652)2-44-71

ISBN 978-5-91845-109-0



9 785918 451090