

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547-304.4

ВТОРАЯ ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА ПО МЕДИЦИНСКОЙ ХИМИИ ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ¹

© 2023 г. О. Ю. Бакулина^a, А. В. Сапегин^a, О. И. Яровая^{b, *}

^a ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»,

Институт химии, Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская наб., 7/9

^b ФГБУН «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН»,

Россия, 630090 Новосибирск, ул. Лаврентьева, 9

*e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Поступила в редакцию 17.10.2023 г.

После доработки 28.10.2023 г.

Принята к публикации 30.10.2023 г.

Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. В работе приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии, молодые ученые и студенты с разных институтов и университетов России.

Ключевые слова: медицинская химия, вирусология, онкология, неврология, антибиотики, доклинические исследования, методы биовизуализации, системы доставки лекарств

DOI: 10.31857/S0514749223120029, **EDN:** NVAXYS

ВВЕДЕНИЕ

1. ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ
2. ПРИГЛАШЕННЫЕ ЛЕКЦИИ
3. УСТНЫЕ ФЛЭШ-ДОКЛАДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ

Медицинская химия—это научная дисциплина, которая занимается разработкой, оптимизацией и получением лекарств и биологически активных соединений, изучает их метаболизм, механизм действия на молекулярном уровне, а также зависимости «структура-активность». Медицинская химия, как новое направление сформировалось во многом благодаря колоссальным усилиям акад.

Н.С. Зефирова, а также его ученикам и последователям, представляющим ведущие академические и университетские центры Российской Федерации. В настоящее время кафедры медицинской химии открываются и действуют во многих ведущих университетах страны. В частности, в 2014–2015 годах кафедры медицинской химии возникли в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова на базе химического факуль-

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

тета, в Казанском (Приволжском) федеральном университете на базе Химического института им. А.М. Бутлерова, а также в Уральском федеральном университете им. первого Президента России Б.Н. Ельцина. Активное развитие медицинская химия получает в целом ряде отечественных университетских и научно-исследовательских центров Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Волгограда, Екатеринбурга, Казани и Ярославля [1]. Образовательные программы по медицинской химии также активно внедряются в российское фармацевтическое образование. Первая Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia) с международным участием проходила в сентябре 2013 года в Москве. После этого конференции по медицинской химии проходили в Новосибирске в 2015, в Казани в 2017 году, в Екатеринбурге в 2019 и в Волгограде в 2022 году. Целью этих значимых мероприятий было обсуждение состояния дел и перспектив развития работ во всех областях медицинской химии, химии биологически активных соединений и биотехнологии, развитие сотрудничества и интенсификация научных связей между исследователями России и других стран. В 2021 году на базе Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова прошла первая школа по медицинской химии. Основной задачей мероприятия являлось ознакомление российских молодых ученых, аспирантов и студентов с современными методами и подходами, используемыми в медицинской химии. Вторая школа по медицинской химии проходила с 3 по 6 июля 2023 года в Санкт-Петербургском государственном университете в рамках Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» при поддержке Санкт-Петербургского отделения Российского химического общества им. Д.И. Менделеева. Соорганизатором школы являлся Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН. В качестве пленарных и ключевых докладчиков в мероприятии приняли участие ведущие специалисты в области медицинской химии.

Краткое содержание пленарных лекций и приглашенных докладов участников школы-конференции

1. ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ

Открывал молодежную школу по медицинской химии академик РАН **Бачурин Сергей Олегович**, (ИФАВ РАН, Черноголовка) с докладом «Медицинская химия и направленное создание веществ для лечения нейродегенеративных заболеваний». В докладе были рассмотрены современные подходы к поиску новых биологически активных соединений, обсуждалась разница между фенотипическим и мишень-ориентированным скринингом, был проведен сравнительный анализ подходов скрининговых технологий и обозначены преимущества обоих подходов. Поиск и создание эффективных лекарственных средств для лечения таких нейродегенеративных заболеваний как болезнь Альцгеймера, боковой амиотрофический склероз, паркинсониз и т.п. является остро востребованной задачей медицинской химии на протяжении последних десятилетий. Несмотря на значительные успехи в понимании механизма развития подобных заболеваний, количество препаратов для их лечения крайне мало и абсолютное большинство их имеет симптоматический характер. Это связано со следующими основными причинами: недостаток знания о патогенетических механизмах развития большинства нейродегенеративных заболеваний; многофакторная природа большинства нейродегенеративных заболеваний; отсутствие адекватных скрининговых систем *in vitro* и сложность моделирования заболеваний на животных и клеточных моделях. В ИФАВ РАН в последние годы, были разработаны подходы к направленному конструированию мультитаргетных препаратов в качестве основы для создания нового поколения нейропротекторных лекарств на основе оригинальных конъюгированных структур, которые объединяют в одной молекуле фармакологически значимые фрагменты нейроактивных веществ, имеющих разные мишени действия [2, 3]. Подводя итоги, академик РАН Бачурин С.О. сделал вывод о том, что создание мультитаргетных препаратов отвечает мультифакторной природе многих нейродегенеративных заболеваний и поэтому рассматривается в настоящее время как перспективная стратегия создания нового поколения нейропротекторных лекарств [4]. Кроме того, важным было, что одним из подходов к созданию таких препаратов является совмещение в одной хими-

ческой структуре нескольких лигандов различных биомиметических («фармакофоров»). Полученные соединения могут обладать более широким спектром фармакологической активности и более предсказуемыми побочными эффектами. Работа поддержана Соглашением № 075-15-2020-777 Миннауки РФ.

Доклад «Как мы можем ответить на современные вызовы в медицинской химии» был представлен член корреспондентом РАН **Салахутдиновым Нариманом Фаридовичем**, (НИОХ СО РАН, Новосибирск). Докладчик отметил, что важнейшим направлением медицинской химии, позволяющим получать новые, эффективные препараты, является использование синтетических трансформаций природных соединений [5, 6]. Наиболее эффективным является вовлечение в синтез соединений, обладающих нативной биологической активностью и имеющих доступную сырьевую базу. Основные усилия коллектива отдела медицинской химии НИОХ СО РАН сосредоточены на создании агентов в наиболее востребованных терапевтических классах – онкологии, разнообразных вирусных инфекциях, нейродегенеративных заболеваниях, кардиологии. Во всех перечисленных областях найдены соединения-лидеры, большинство которых прошли цикл доклинических испытаний. Так обнаружен противовирусный агент Камфецин – производное природной (+)-камфоры, который обладает не только выдающейся активностью к штамму H1N1 вируса гриппа, но и способен активно ингибировать широкий спектр других штаммов вируса гриппа [7]. Производное природной усниновой кислоты является эффективным ингибитором Тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1), являющимся важным ферментом системы репарации ДНК, ответственным за лекарственную устойчивость многих злокачественных заболеваний [8]. Совместное использование этого агента и цитостатика кампотецина позволяет надеяться на успех в лечении такого непростого онкозаболевания как рак легкого. Серьезные успехи были достигнуты в создании препаратов, купирующих жизнеугрожающую аритмию. Один препарат на основе природного токсина – ботулотоксина препятствует передаче нервных сигналов, возбуждающих аритмию. Другой – направлен на достижение эффекта абляции сердечной мышцы с помощью химических веществ, что значительно эффективнее

по сравнению с применяющейся в настоящее время радиочастотной абляцией. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 21-13-00026.

Оба пленарных доклада вызвали живую дискуссию всех участников мероприятия.

2. ПРИГЛАШЕННЫЕ ЛЕКЦИИ

Лекции приглашенных докладчиков были разделены по направлениям наиболее важных тематик в медицинской химии. Доклад на тему «Медицинская химия и терапевтическая мишень: вместе или порознь?» представил д.м.н. **Штиль Александр Альбертович** (ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России). Развитие фундаментальных знаний о биологии опухолей и совершенствование возможностей медицинской химии установили понятие «мишень-направленная терапия» как необходимое для рационального (основанного на молекулярном механизме действия) создания лекарств. Вместе с несомненными успехами лекарственного лечения больных, указанная стратегия наталкивается на трудности, главная из которых – становление устойчивости опухолевых клеток. Это общебиологическое свойство – результат пластичности живой материи – особенно характерно для злокачественных клеток, и выявление новых молекулярных механизмов, на которые воздействуют лекарства, не отменяет важность проблемы резистентности. Следовательно, у мишень-направленной терапии есть фундаментальное ограничение. Ингибировать одну мишень высокоселективным (и, возможно, малотоксичным) агентом или применять препараты, воздействующие на ряд мишеней и поэтому неизбежно вызывающие общерезорбтивную токсичность? Анализ современной ситуации указывает на необходимость комбинирования обоих подходов, а выбор индивидуальной стратегии диктуется многочисленными факторами, среди которых молекулярные особенности опухолевых клеток – важнейшие, но не единственные. Работа поддержана грантом РФФИ (договор 20-53-7808 Итал_т).

Балакин Константин Валерьевич, д.х.н., (КФУ, Казань, ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, ООО «НИИ ХимРар») представил доклад «Как сконструировать новое лекарство за один день?».

Анализ инновационных лекарственных разработок, одобренных ведущими национальными регуляторными ведомствами, показывает, что большинство из них является не полноценно инновационными молекулярными конструкциями, а модифицированными аналогами хорошо известных лекарственных хемотипов. Зачастую это относится даже к препаратам, которым официально присваивается статус «прорывных», «первых в классе», «приоритетных», «ускоренно регистрируемых» и т.п. Наиболее успешные хемотипы эксплуатируются десятилетиями, а структурные модификации, разделяющие между собой формально разные поколения этих структурных аналогов, зачастую являются достаточно тривиальными. Например, многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения (рис. 1).

Указанное обстоятельство создает огромный простор для дизайна новых патентоспособных модификаций лекарственных препаратов, основанного на соединении-аналоге. Важно, что этот исследовательский подход прекрасно поддается технологизации: он может быть разделен на ряд достаточно простых этапов, реализация которых доступна практически в любом российском университете или академическом институте. Последовательная реализация этой проектно-образовательной стратегии позволит поставить раз-

работку таких лекарств на поток. В докладе были представлены инновационные лекарственные разработки, одобренные ведущими национальными регуляторными ведомствами в 2021–2023 годах. Были рассмотрены антологии ряда популярных структурных рядов лекарственных аналогов, а также подходы к их медицинско-химическому конструированию.

Федоров Алексей Юрьевич, чл.-корр. РАН, (ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) сделал доклад на тему «Угарный газ как терапевтический агент». Угарный газ (CO), эндогенно вырабатывается в организме человека, имеет высокое сродство к гемоглобину (примерно в 230 раз выше, чем у кислорода), поэтому вызывает сильное ингибирование транспорта кислорода путем образования карбоксигемоглобина (COHb). Несмотря на это, CO является важной сигнальной молекулой, влияющей на нервную, сердечно-сосудистую, иммунную, дыхательную, репродуктивную и желудочно-кишечную системы нашего организма. В докладе были рассмотрены вопросы создания систем доставки CO, а также применения монооксида углерода в качестве терапевтического агента.

Дарьин Дмитрий Викторович, д.х.н., (СПбГУ, Санкт-Петербург) посвятил свой доклад памяти профессора РАН, д.х.н. Михаила Юрьевича Красавин (30.05.1975–16.02.2023). В нем он освятил основные направления исследований, которые развивались под руководством Михаила Юрьевича

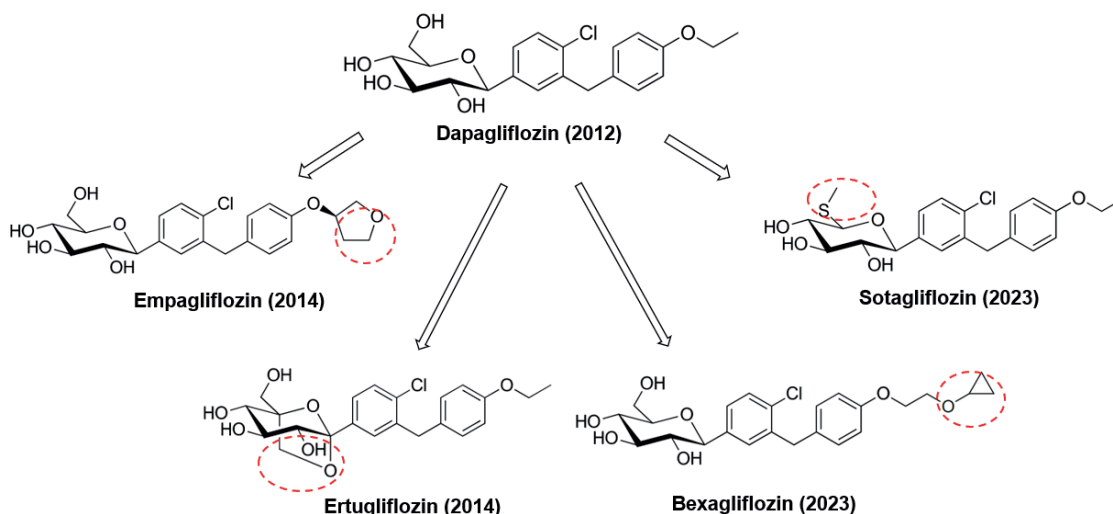


Рис. 1. Многие из одобренных в 2014–2023 годах ингибиторов транспортера SGLT2 (глифлозинов) являются очень близкими структурными аналогами первого в этом классе соединения Дапаглифлозин. Овалами выделены отличающиеся фрагменты

на кафедре Медицинской химии Института химии СПбГУ, целью которых в первую очередь ставилось развитие скаффолд-ориентированного синтеза привилегированных молекулярных систем для дальнейшего медицинско-химического приложения (рис. 2). В частности, в научной группе Михаила Юрьевича большое внимание уделялось изучению реакции Кастаньоли–Кушмана, приводящих к формированию полизамещенных лактамов. На ее основе были созданы соединения являющиеся ингибиторами белок-белкового взаимодействия (p53-MDM2), изоформно-селективные субнанолярные ингибиторы КАЧ IV, ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP), лиганды рецепторов следовых аминов (TAAR1). Еще одно стратегическое направление исследований базировалось на применении диазореагентов в медицинской химии. Его развитие привело к получению ингибиторов бактериальных металло-β-лактамаз,

ингибиторов КАЧ с антипролиферативной активностью, ингибиторов тиоредоксинредуктазы, миметиков свободных жирных кислот. В последние годы в группе начали проводиться систематические работы по созданию новых химерных молекул для направленной деградации белков. В этой области были задействованы современные методологии органического синтеза, основанные на многокомпонентной химии, реакции Кастаньоли–Кушмана, химии диазосоединений, что позволило получить новые, эффективные лиганды ЕЗ-лигазы (Цереблona).

На школе были представлены лекции специалистов в области поиска новых эффективных нейродегенеративных агентов. Так, д.х.н. **Волчо Константин Петрович** (НИОХ СО РАН, Новосибирск) представил доклад «Поиск новых лекарств для лечения болезни Паркинсона». Болезнь Паркинсона является хроническим про-

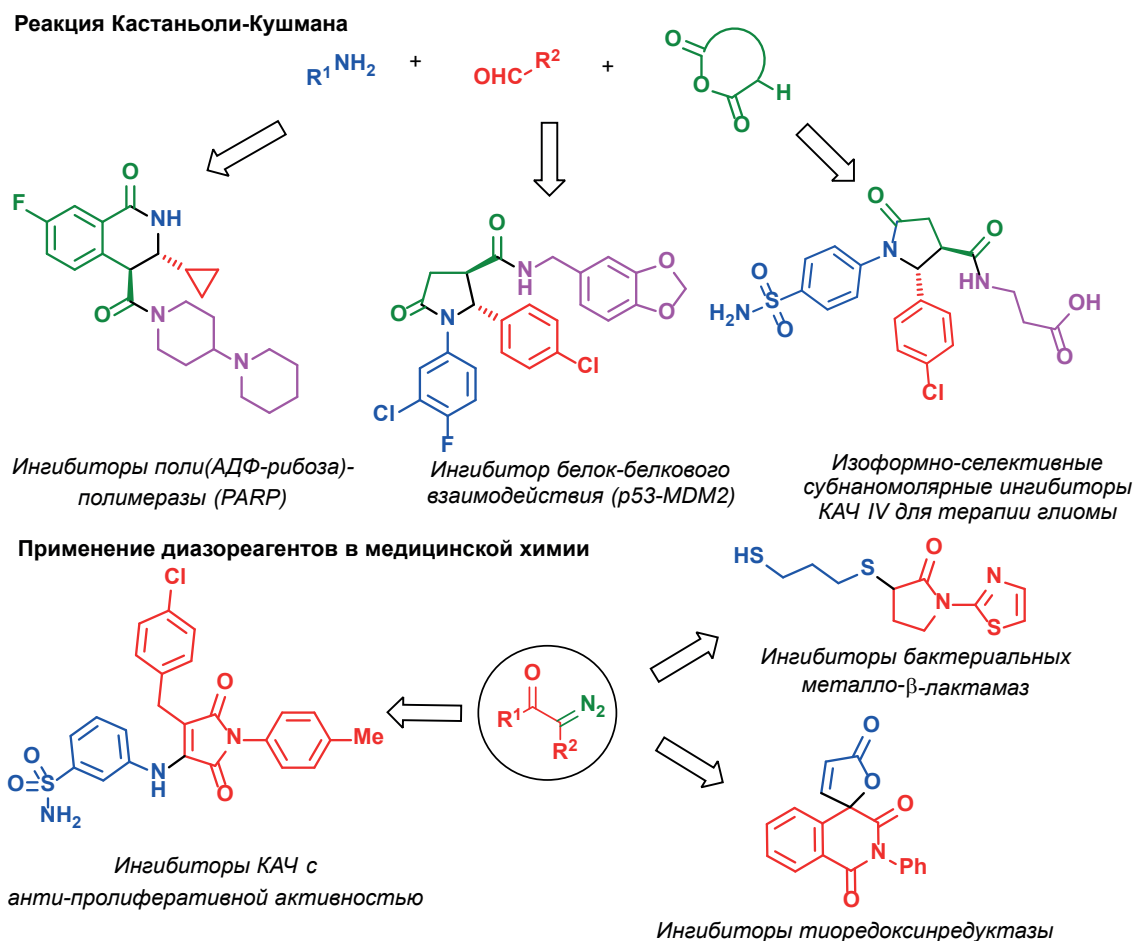


Рис. 2. Примеры синтетических методологий, которые могут быть использованы в скаффолд-ориентированном синтезе биологически активных молекул

грессирующим нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся двигательными и психологическими нарушениями. Вероятность стать жертвой болезни увеличивается с возрастом, достигая 1% в возрастной группе 60–80 лет. В настоящее время не существует лекарственных средств, способных хотя бы замедлить развитие болезни, и главной задачей терапии является купирование симптомов, позволяющее лишь добиться приемлемого качества жизни в течение нескольких лет. Поиск новых эффективных средств медицинской коррекции болезни Паркинсона является чрезвычайно важным и актуальным, особенно учитывая тенденцию к старению населения. В лекции были кратко рассмотрены ключевые проблемы лекарственной терапии болезни Паркинсона и разработки новых лекарственных средств для лечения этой болезни, а также приведены примеры собственных исследований в этой области.

Профессор РАН д.х.н. **Негребецкий Вадим Витальевич**, (РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва) сделал сообщение на тему «Создание препаратов для лечения цереброваскулярных патологий: от *in silico* до *in vivo*». Цереброваскулярные патологии, к которым относятся и ишемический инсульт, занимают второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по инвалидности и преждевременной смертности, при этом число пациентов, страдающих ими, растет ускоренными темпами вместе со старением населения [9]. Постинсультные когнитивные нарушения ухудшают прогноз течения болезни, повышают смертность и риск повторного инсульта в 3 раза, а также увеличивают выраженность функциональных нарушений, затрудняя реабилитацию пациента. Таким образом, разработка новых препаратов для нейропротекции и постинсультной реабилита-

ция продолжает оставаться актуальной задачей. В этой связи целью настоящего исследования стало создание и изучение биологической активности соединений на основе *N*-органопроизводных аминосульфокислот, являющихся ПАМ АМРА и/или NMDA-рецепторов, обладающих мультитаргетным действием, направленным на улучшение нейропротекции, нейро- и ангиогенеза (рис. 3) [10, 11]. Обсуждались особенности основных этапов разработки новых препаратов, включая постановку задачи на исследования *in silico*, синтетические аспекты исследованных реакций, подготовка и выполнение доклинических испытаний (*in vitro* и *in vivo*). Особое внимание уделено специфическим техническим требованиям, предъявляемым к разрабатываемому препарату со стороны потенциального производителя. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (№ 21-73-20250).

Краснов Виктор Павлович, д.х.н. (ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) представил слушателям доклад «Дизайн лекарственных препаратов на основе аминокислот». Природные аминокислоты разнообразны по строению, коммерчески доступны, обладают высокой оптической чистотой и представляют собой уникальное сырье для синтеза на их основе обширных библиотек, предназначенных для создания лекарственных средств. Весьма важным является наличие в структуре этих соединений альфа-аминокислотного остатка, обеспечивающего биодоступность и избирательный транспорт таких соединений. Особый интерес представляют аминокислоты, содержащие дополнительные функциональные группы, что облегчает их целенаправленную функционализацию. В ИОС им. И.Я. Постовского УрО РАН разработаны методы синтеза большой группы нитрозоуреидопроизво-

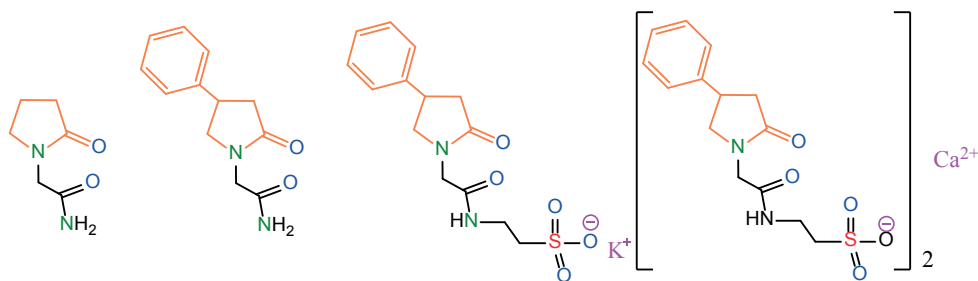


Рис. 3. *N*-органопроизводные аминосульфокислот как перспективные агенты для улучшения нейропротекции, нейро- и ангиогенеза

дных диаминокарбоновых кислот и исследована их противоопухолевая активность. Результатом исследований явилось создание, совместно с НМИЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, оригинального противоопухолевого препарата Лизомустин, клинически используемого в настоящее время для лечения меланомы и рака легкого. Разработаны методы получения 4-галогенпроизводных (*R*)- и (*S*)-глутаминовых кислот, нуклеофильное замещение галогена в которых с последующим разделением диастереомеров и удалением защитных групп позволило получить широкий ряд энантиомерно чистых 4-замещенных производных глутаминовой и пироглутаминовой кислот. Указанные соединения обладают противовирусно, радиопротекторной, церебропротекторной, антитромбической и другими видами активности. Получены важные сведения о соотношении структура-активность указанных соединений, выявлены потенциальные мишени их противовирусного действия. Проведенные исследования показали перспективность использования аминокислот для выявления связи структура-активность и целенаправленного поиска лекарственных средств. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 19-13-00231-П).

В рамках работы школы исследователями были представлены научные сообщения в области поиска новых противовирусных агентов. Так, д.х.н. **Яровая Ольга Ивановна** (НИОХ СО РАН, Новосибирск) представила доклад на тему «Ахиллесова пята вируса – мишени действия противовирусных агентов». В современных условиях активной глобализации, ускорения миграционных процессов и роста международной торговли возрастает риск распространения инфекционных бо-

лезней. Появляются новые типы опасных патогенов, прежние инфекции становятся устойчивыми к действию известных противовирусных препаратов. Основным направлением способов борьбы с вирусными инфекциями, является применение специфических химиотерапевтических агентов, направленных на подавление репликации вируса в клетке хозяина. Использование противовирусных препаратов на ранней стадии развития болезни может существенно снизить вирусную нагрузку на организм и значительно уменьшить развитие осложнений, вызванных инфекционной болезнью. Каждый этап жизненного цикла вируса может быть потенциальной мишенью для лекарственной терапии. Перспективные мишени для лекарств включают неструктурные белки, например, вирусные протеазы, РНК-зависимая РНК-полимераза, виropорины или поверхностные белки вируса (рис. 4) [12]. В докладе были рассмотрены мишени действия новых эффективных противовирусных агентов на основе соединений терпенового ряда и современных суррогатных системах, позволяющих проводить скрининг и изучать механизм действия [13]. Коллективом исследователей разработаны подходы к мишень-ориентированному поиску новых химических соединений, влияющих на важные этапы жизненного цикла вирусов гриппа [14], респираторно-синцитиального вируса, филовирусов (Эбола, Марбург), ортопоксвирусов и вируса SARS-CoV-2 [15].

В продолжение обсуждения вирусной тематики, д.б.н. **Зарубаев Владимир Викторович** (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) представил доклад «Невирусные мишени при разработке противовирусных препаратов». Докладчик отметил, что медицинская химия как наука сформировалась прак-

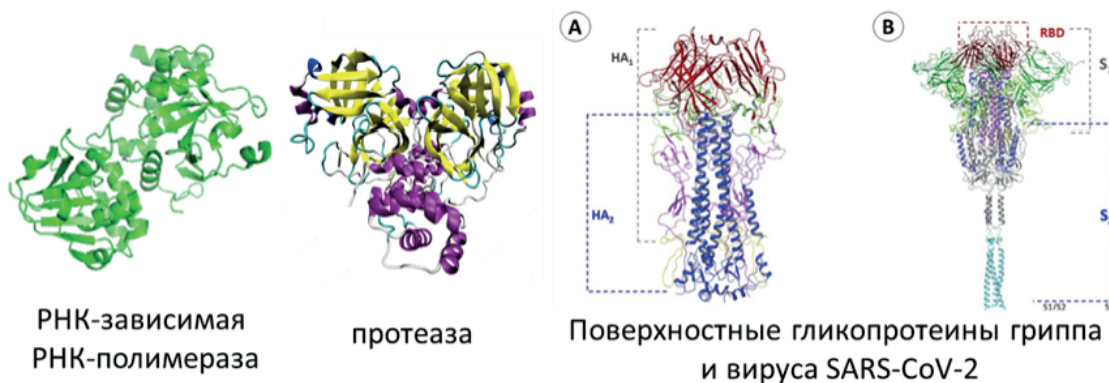


Рис. 4. Перспективные мишени для противовирусных лекарств

тически на наших глазах, и за достаточно короткий промежуток времени такой междисциплинарный подход доказал свою не только жизнеспособность, но и исключительную продуктивность. Благодаря развитию компьютерных технологий молекулярного моделирования и генной инженерии в области создания репликонов и бесклеточных тест-систем стал возможен и доступен поиск ингибиторов не суммарного эффекта вообще, а отдельных и конкретных его этапов и мишеней. Тем не менее, когда речь идет о живых организмах, следует учитывать, что в этом случае конкретная белковая мишень существует не сама по себе, а в контексте взаимодействия с тысячами других белков, ионов и низкомолекулярных соединений. Обязательной фазой жизненного цикла любого вируса является стадия «вириклетки» (virocell), когда вирус после проникновения в цитоплазму и разборки на составные части фактически становится частью клетки, включаясь в общий клеточный метаболизм. В этой связи для подавления вируса можно воздействовать не только на вирусспецифические компоненты, но и на компоненты клетки, необходимые для его репродукции. Блокировка клеточных мишеней исключает выработку резистентности вируса к ингибитору, поскольку требует для этого изменений в системе генов клетки – гораздо более полной, сложной и взаимоуравновешенной, чем система генов вируса. Каждый из сотен клеточных белков, взаимодействующих с вирусными белками или необходимых для жизненного цикла вируса опосредованно, является, таким образом, потенциальной мишенью для противовирусных препаратов. Таким образом, арсенал противовирусных средств, помимо препаратов прямого действия, располагает большим количеством соединений, направленных на клеточные мишени, что обеспечивает широту спектра активности этих веществ и значительно снижает риск развития вирусной резистентности.

Важным этапом при поиске новых противовирусных агентов является тестирование библиотек соединений с использованием клеточных систем. Доклад к.б.н. **Слиты Александра Валентиновича** (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) был посвящен действию вирусов на клетки: «Кто в доме хозяин или что скрыто от глаз химиков: цитопатическое действие вирусов». В большинстве случаев

нарушения функций организма, проявляющиеся в виде признаков и симптомов вирусных заболеваний, обусловлены прямым воздействием вирусов на клетки. Знание морфологических, физиологических, биохимических и иммунологических эффектов воздействия вирусов на клетки необходимо для понимания патофизиологии вирусных заболеваний, разработки точных диагностических процедур и эффективного лечения. Взаимодействие вируса с клеткой-хозяином может приводить либо к цитотической (цитолитической) инфекции, при которой вирусное потомство убивает клетку, либо к персистентной инфекции, при которой вирус или его геном остается в некоторых или всех клетках, не убивая большинство из них; либо к трансформации, при которой в клетке происходят генетические, биохимические, физиологические и морфологические изменения, которые могут привести к приобретению ею злокачественных свойств. Тип вирусной инфекции и вызываемые ею эффекты на клетки зависят от вируса, типа и вида клетки, а зачастую и от ее физиологического состояния. Лекция была посвящена цитопатическим эффектам наиболее распространенных вирусов, вызывающих инфекционные заболевания у людей.

Волобуева Александрина Сергеевна (НИИЭМ им. Пастера, Санкт-Петербург) представила доклад «Обзор методик исследования противовирусной активности новых молекул *in vitro*». Разработка средств противовирусной терапии требует фундаментального понимания биологии вируса и его взаимодействия с клеткой-хозяином. Начальный шаг в установлении эффективности новых противовирусных препаратов основан на методах оценки их противовирусной активности *in vitro* с использованием клеточных тестов и бесклеточных систем. Клеточные тесты позволяют воспроизвести все этапы жизненного цикла вируса, включая связывание с рецептором, вход в клетку и раздевание, репликацию, упаковку и сборку генома, высвобождение и созревание вирусных частиц [16]. Для выполнения исследования противовирусной активности в клеточных тестах необходим доступ к инфекционному агенту и перmissiveм клеточным культурам, качество которой необходимо постоянно контролировать. Присутствие вируса в системе вирус-клетка-исследуемая молекула в зависимости от свойств вируса в большинстве

случаев определяют по наличию вирус-специфического цитопатического действия в культуре клеток, а также методами гемагглютинации, иммуноферментного анализа, молекулярно-генетическими методами (полимеразная цепная реакция). К наиболее распространенным клеточным тестам по определению противовирусной активности относятся метод ингибирования цитопатического действия, метод ингибирования бляшкообразования, метод снижения продукции вирусного потомства. Если отсутствует доступ к высокопатогенному вирусу, вместо него можно использовать такие модели как псевдотипированные вирусные вектора [на основе вирусов везикулярного стоматита (ВС) или лентивирусов (ЛВ)] и репликоны [17]. Рекombинантные вирусные белки-мишени (в первую очередь, полимеразы и протеазы) можно безопасно производить в больших количествах методами генной инженерии и использовать в различных анализах с использованием методов поверхностного плазмонного резонанса или флуоресцентного резонансного переноса энергии при наличии соответствующего оборудования.

В настоящее время методы молекулярного моделирования играют важную роль в рациональном дизайне новых биологически активных соединений. На школе-конференции был представлен доклад к.х.н. **Борисевич Софии Станиславовны** (УИХ УФИЦ РАН, Уфа) «Создание прогностических моделей на основании молекулярного моделирования». Наиболее интересным и желаемым результатом применения методов молекулярного

моделирования для решения биохимических задач является создание прогностической модели, которая позволила бы оценить биологическую активность соединений до синтеза и биологического эксперимента. Используя данные противовирусной активности производных адамантана [18, 19] в отношении ортопоксвирусов в совокупности с широкомасштабными теоретическими расчетами авторами была построена прогностическая модель для предсказания противовирусной активности других производных адамантана со схожим фармакофорным профилем. Выбор и обоснование биологической мишени основывался на анализе данных биологического эксперимента, сравнении фармакофорных профилей лигандов и ингибитора р37 тековиримата (рис. 5) и оценки энергии связывания лигандов и белка в лиганд-белковый комплекс. Модель была валидирована. Значения pIC_{50} оцененные в результате биологического эксперимента попадали в доверительный интервал значений, полученных в результате расчета.

Разработка нового лекарства – долгий путь от синтеза молекулы и исследования ее фармакологической активности до проведения доклинических и клинических исследований и вывода лекарственного препарата на рынок. Каждый шаг включает в себя решение специфических задач, связанных с установлением и доказательством строения нового синтезированного вещества, поиском биологических мишеней, исследованием фармакокинетики и метаболизма соединения *in vivo* и т.д. Важную роль в этих исследованиях играют

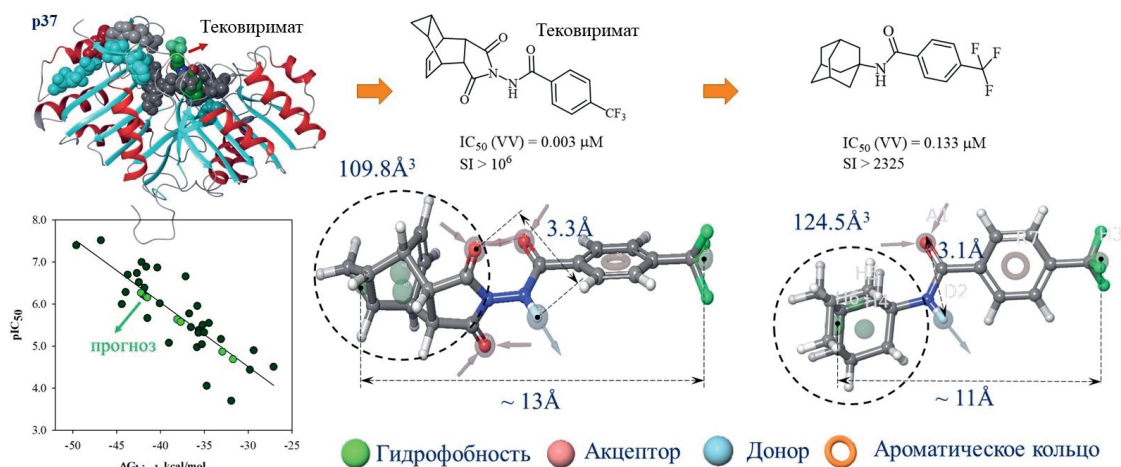


Рис. 5. Создание прогностической модели

инструментальные методы анализа, в частности ВЭЖХ-МС. На мероприятии был представлен доклад к.х.н. **Рогачева Артема Дмитриевича** (НГУ, Новосибирск) «Методы ВЭЖХ-МС в разработке и доклинических исследованиях новых лекарств». В представленном докладе был рассмотрен цикл работ, выполненных в ЛФАН НИОХ СО РАН и посвященных исследованию новых противовирусных соединений. Так, на примере камфецина, производного камфоры, обладающего выдающейся активностью против вируса гриппа, обсуждались подходы к исследованию фармакокинетики веществ на мелких лабораторных животных с использованием методов микросамплинга, позволяющих проводить исследования на малых группах животных. В частности, были представлены результаты исследования фармакокинетики вещества на крысах с применением метода сухого пятна крови [20]. Несмотря на удобство применения в экспериментальной работе, образцы сухих пятен крови, содержащих целевой агент, могут быть нестабильны, что необходимо принимать во внимание [21]. Также были показаны подходы к поиску метаболитов соединений с использованием негартетированного скрининга и мультивариантного анализа полученных данных [22].

Рецептор-лиганд взаимодействия являются основой всех биологических процессов, происходящих в живых клетках. На мероприятии был представлен доклад д.х.н. **Тенниковой Татьяны Борисовны** (СПбГУ, Санкт-Петербург) «Принцип лиганд-рецепторных взаимодействий для конструирования биоматериалов широкого ряда размерностей». Понимание механизма образования биоспецифически связанных пар между комплементарными биологическими (макро)молекулами представляет высоко приоритетную научную область бионанотехнологии и помогает осуществлять дизайн искусственных систем с биомимическими свойствами [23]. В докладе были рассмотрены развитые к настоящему времени теории рецепции, описывающие молекулярное поведение лекарственных соединений после их специфического связывания с клеточными рецепторами, общие принципы образования биоспецифических комплексов и возможность перенесения их на биомедицинские объекты. В частности, были продемонстрированы и обсуждены проблемы создания

высокоэффективных систем адресной доставки лекарственных соединений, высокоспецифичных наносистем, выполняющих роль наноловушек для патогенов, новых инновационных биоматериалов и подходов для регенеративной медицины, высокоэффективных стационарных фаз для разделения сложных биологических смесей в медицинской диагностике, а также ультрачувствительных биосенсоров для идентификации биомаркеров различных заболеваний на ранней стадии. Все представленные задачи являются взаимосвязанными, поскольку их успех зависит от правильного выбора, комбинации и пространственной ориентации компонентов лиганд-рецепторных пар на поверхности биоматериала.

Системы доставки лекарственных средств – это пролонгированные лекарственные формы, в которых лекарственное вещество растворено или диспергировано в массе носителя, защищено оболочкой или интегрировано в виде прибора. Был представлен доклад к.х.н. **Коржикова-Влах Виктора Александровича** (СПбГУ, Санкт-Петербург) «Нанотехнологии в медицине: системы доставки генетических лекарств». Современные методы молекулярной биологии позволяют регулировать экспрессию белков за счет использования различных генетических конструкций. При заболеваниях, обусловленных мутацией одного гена, происходит прекращение синтеза необходимого белка. Для восстановления нормального функционирования организма перспективно использовать плазмидные ДНК, содержащие необходимые гены для синтеза нужного белка. Для временного увеличения экспрессии нужного белка в организме можно использовать матричные РНК. Помимо возмещения недостатка дефицитного белка перспективно использовать терапевтические системы на основе олигонуклеотидов, способных воздействовать на мРНК, снижая тем самым уровень трансляции белка вызывающего патологический процесс [24]. Актуальной проблемой является эффективная и безопасная доставка генетических конструкций внутрь клеток *in vivo*. Наиболее эффективная доставка генетических конструкций внутрь клеток может осуществляться с помощью вирусных систем (аденовирусы, лентивирусы и др.). Тем не менее, их применение ограничено потенциальной вирулентностью и канцерогенностью, а так-

же необходимостью использования специальных условий для их применения. Невирусные системы доставки липидной или полимерной природы обладают более высокой стабильностью при хранении и обеспечивают широкие возможности для химической модификации с целью варьирования их биологических свойств. В докладе были рассмотрены основные подходы к доставки генетических лекарств и применяемые для этого системы с освещением собственных исследований по созданию целевых полимерных систем. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (проект № 21-73-20104).

3. УСТНЫЕ ФЛЭШ-ДОКЛАДЫ

Анохова В.Д. (БФУ им. И. Канта, Калининград) выступила с докладом, посвященным синтезу новых производных оксазолинонов, содержащих активированную двойную связь. Полученные автором соединения были исследованы на ингибиторную активность в отношении тиоредоксин-редуктазы, кроме того, для соединений-лидеров была исследована противоопухолевая активность на клетках карциномы легкого.

Ахметова Е.А. (Сколковский институт науки и технологий, Москва) представила результаты исследования по введению алкансульфонильных группы в структуру ряда антисмысловых олигонуклеотидов и гидовой РНК (рис. 6). Было показано, что совместное использование модифицированных РНК и высокоточных форм белка Cas9 может позволить улучшить, как эффективность, так и селективность расщепления CRISPR/Cas9 системы *in vivo*.

Доклад **Вандышева Д.Ю.** (ВГУ, Воронеж) был посвящен синтезу и дальнейшей функционализации азолотриазиннов, которые могут быть использованы для биологической визуализации, фиксации ионов металлов, а также в составе тест-систем неинвазивной диагностики.

Галочкин А.А. (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва) представил исследование, посвященное синтезу неописанных ранее полициклических систем — производных идазоимидазоселеназолидинонов (схема 1). Полученные соединения показали хорошую противогрибковую активность в отношении *Venturia inaequalis* и *Rhizoctonia solani* [25, 26].

Гришин Д.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва) в своем докладе рассказал о синтезе новых представителей ряда 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она посредством трехкомпонентной реакции с участием 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-она, ароматических альдегидов и кислоты Мельдрума (схема 2). Полученный ряд соединений был исследован на антибактериальную активность.

Дмитриев Н.А. (МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва) доложил о синтезе новых аналогов лекарственного препарата Мавоглурант на основе оригинального подхода к получению аннелированных гетероциклических структур с использованием тандема реакций *аза*-Коупа и перегруппировки Манниха (схема 3) [27].

Дрокин Р.А. (УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) рассказал об универсальном методе получения азоло[5,1-*c*]-[1,2,4]триазинов с использованием диазоазолов и пуш-пульных енаминов (схема 4). Также в докладе были представлены данные по противовирусной активности синтезированных молекул в отношении вируса гриппа, штамм A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) и вируса Коксаки В3.

Ильченко Н.О. (Институт химии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар) доложил о синтезе результатах анализа антибактериальной и противогрибковой активности сульфениминов на основе пинановых сульфениминов (схема 5) [28].

Кайгородова Е.Ю. (ИХР им. Г.А. Крестова РАН, Иваново) представила доклад, посвященный синтезу и изучению люминесцентных и антибактериальных свойств новых гидрофильных триад «BODIPY1-порфирилат Sn(IV)-BODIPY1» (**T1**) и «BODIPY2-порфирилат Sn(IV)-BODIPY2» (**T2**),

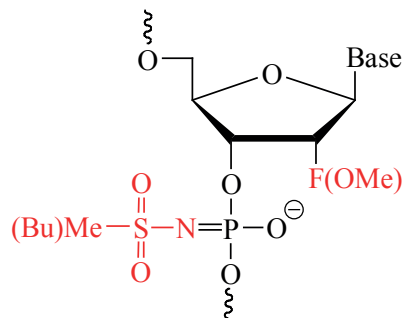


Рис. 6. Алкансульфонильные модификации олигонуклеотидов

Схема 1. Синтез идазоимидазоселеназолидинонов

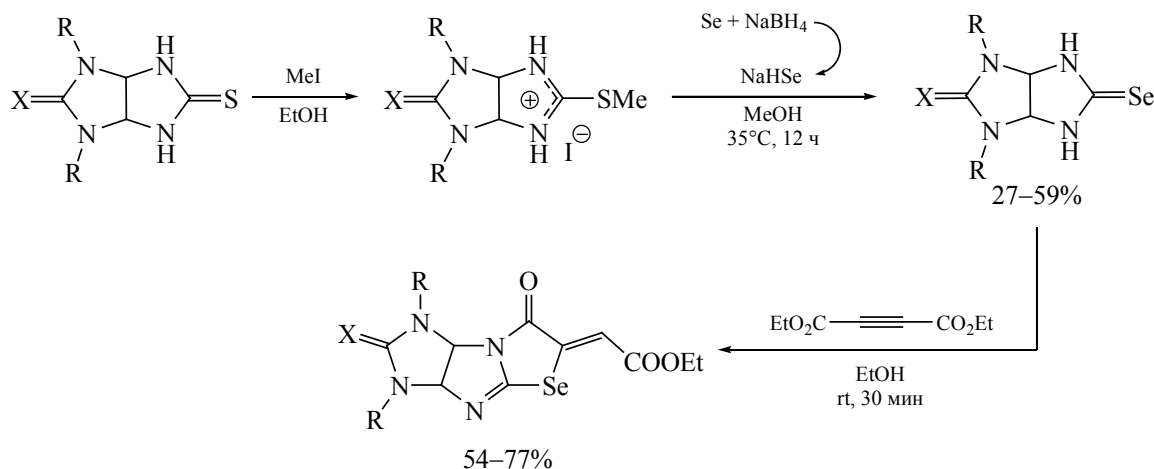
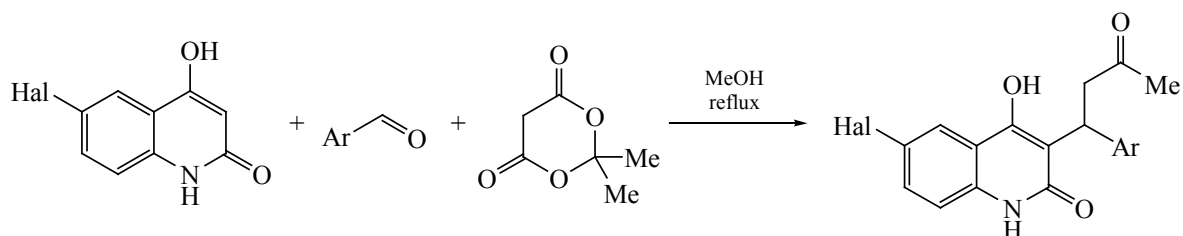


Схема 2. Синтез новых представителей ряда 6-галоген-4-гидроксихинолин-2(1H)-она



в которой связывающим флуорофоры мостиком является фенольная и метилфенольная группы (рис. 7).

Ковалева К.С. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представила исследование,

посвященное синтезу новых гетероциклических производных на основе дегидроабиетиламина и изучению их ингибиторных характеристик в отношении очищенного фермента TDP1, а также цитотоксических свойств на опухолевых клеточных линиях (схема 6).

Схема 3. Синтез новых аналогов лекарственного препарата Мавоглурат

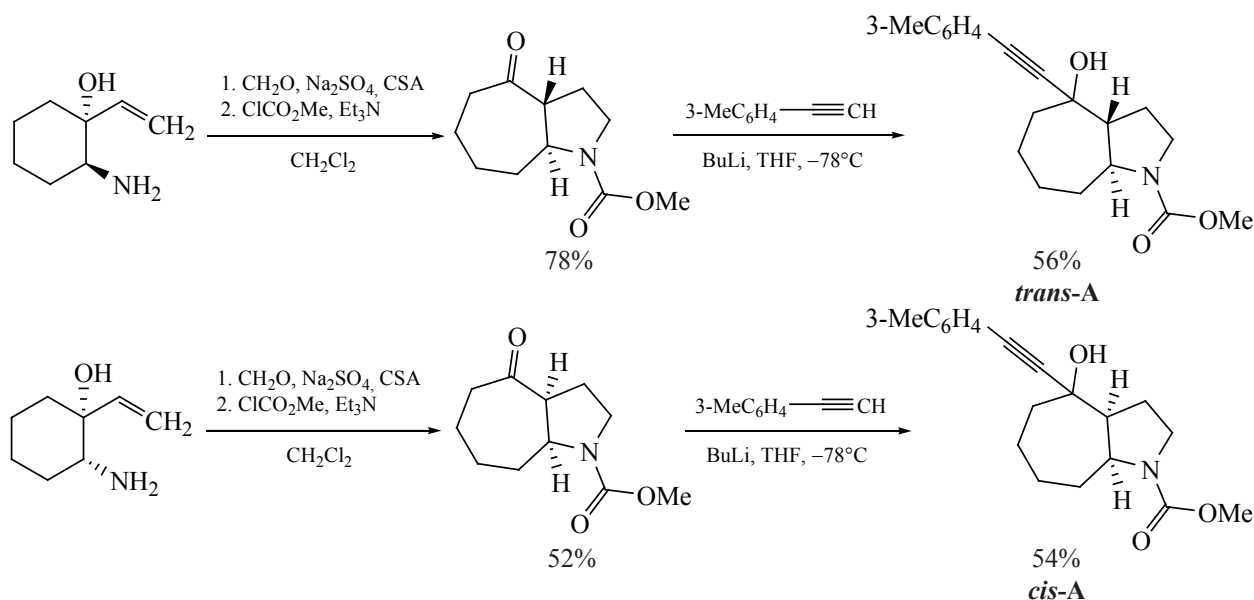
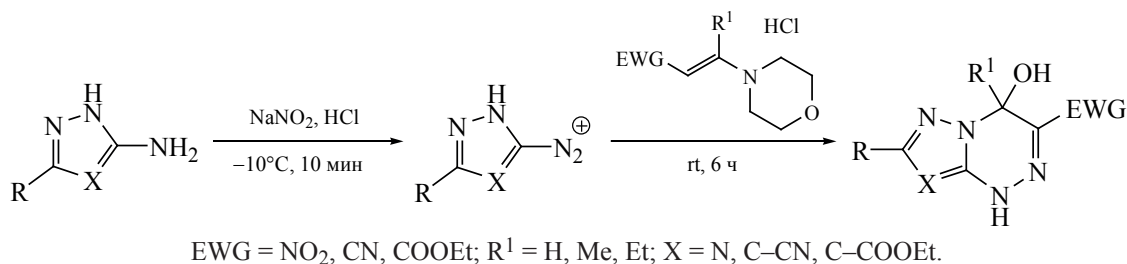


Схема 4. Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с использованием диазоазолов и пуш-пульных енаминов

Доклад **Коваль В.С.** (ИМБ им. В.А. Энгельгардта РАН, Москва) был посвящен поиску оптимального носителя для повышения стабильности фармакологической пары и адресной доставки пиридоксаль-5'-фосфат-зависимой метионин-γ-лиазы (МГЛ) в раковые клетки, для чего авторами был проведен синтез, характеристика и изучение токсических свойств полиионных комплексов с инкапсулированной в них МГЛ.

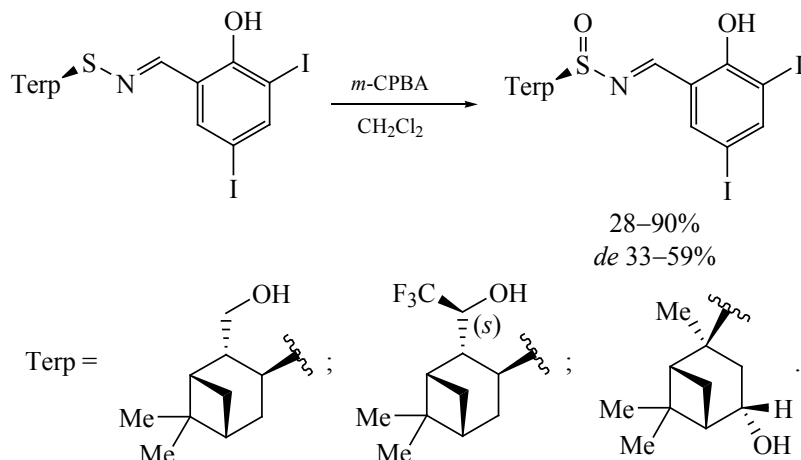
Козин Д.А. (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва; Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва) рассказал об оптимизации технологии синтеза разработанного в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина соединения с выраженным противоопухолевым действием – *N*-гликозидного производного индоло[2,3-*a*]карбазола (рис. 8) [29].

Кузьмина Н.С. (НГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) представила данные по синтезу и изучению фотофизических характеристик новых гибридных фотоактивных конъюгатов, состоящие из синтетического порфиринового фотосенсибилизатора (Фс), фоторас-

щепляемого линкера, терапевтического агента (транс-комбретастина А4) и углеводов (рис. 9) [30].

Ляпустин Д.Н. (УрФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) доложил о разработке метода синтеза новых азоло[1,5-*a*]-пиримидинов на основе мультикомпонентной реакции между аминазонами, 1-морфолино-2-нитроалкенами и альдегидами. Полученные соединения показали ингибирующую активность СК2, близкую к препарату сравнения (стауроспорин) (схема 9).

Мазина Л.М. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка) посвятила свое выступление оценке воздействия нитрозильных комплексов железа с дихлортиофенольными лигандами состава [Fe₂(SC₆H₃Cl₂)₂(NO)₄] и с ацетаминотиофенольными лигандами [Fe₂(SC₈H₈NO)₂(NO)₄] на ключевые ферментативные системы гуанилатциклазу и аденилатциклазу посредством измерения уровня циклических нуклеотидов в гомогенате сердца. Было показано, что соединения вызывают повышение уровня концентрации циклических ну-

Схема 5. Синтез сульфениминов на основе пинановых сульфениминов

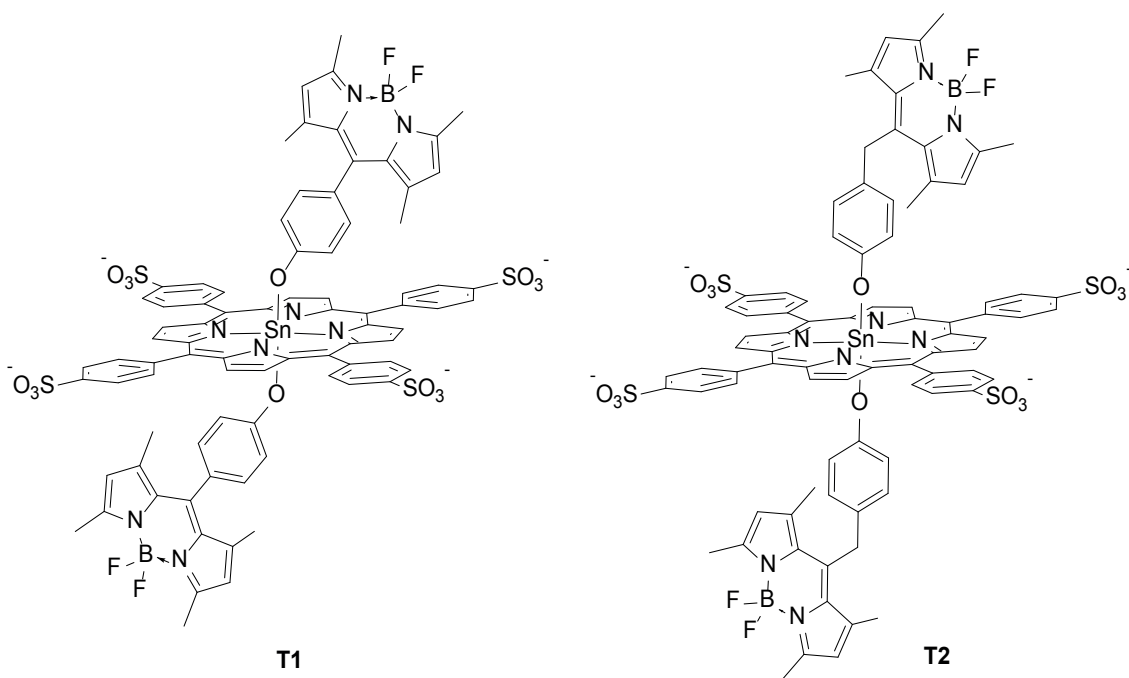


Рис. 7. Структуры полученных BODIPY1-порфирилат Sn(IV)-BODIPY1» (T1) и «BODIPY2-порфирилат Sn(IV)-BODIPY2» (T2)

клеотидов (уровень цГМФ изменяется сильнее, цАМФ – меньше).

Маилов А.С. (БФУ им. И. Канта, Калининград) рассказал о синтезе и изучении флуоресцентных свойств производных бензотиазинов фрагмента, содержащих остаток альфа-аминокислот (схема 8).

Можайцев Е.С. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представил работу, посвященную получению ряда мочевины, уретанов, а также семикарбазонов и их тиопроизводных, содержащих адамантановый и монотерпеновый фрагменты. Полученные соединения были протестированы на активность к системе spike-белок – Ace2, а также к основной протеазе коронавируса,

однако практически не проявили соответствующей активности.

Новикова В.О. (ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка) сделала доклад об способности нитрозильных комплексов железа $[\text{Fe}_2(\text{SC}_6\text{H}_3\text{Cl}_2)_2(\text{NO})_4]$ к трансформации в модельных системах с оксигемоглобином (HbO₂) и глутатионом (GSH), а также об их влиянии на способность генерировать NO [31, 32].

Орешко В.В. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представил результаты по дизайну и *in silico* скринингу для более чем двухсот соединений, которые являются потенциальными ингибиторами протеазы 3CLpro (мишени для противовирусной терапии коронавируса SARS-CoV2),

Схема 6. Синтез новых гетероциклических производных дегидроабиетиламина

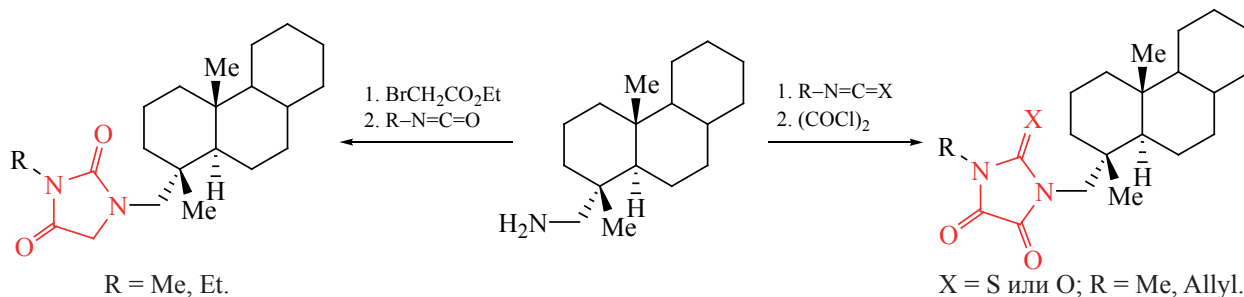


схема 9. Смоделированные структуры имеют каркас дизамещенных по двойной связи производных 3-цианаакриловой кислоты, дополнительно содержащих фрагменты бициклических борнанных терпеноидов в ацильном фрагменте. В работе так же был предложен потенциальный путь синтеза, позволяющий получить наиболее перспективные по результатам компьютерного моделирования целевые молекулы [33].

Охина А.А. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) сделала доклад, посвященный исследованию фармакокинетики производного урсниновой кислоты OL9-116 (рис. 10) в органах мышей. Данная молекула является ингибитором тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы Tdp1, перспективной мишени для лечения злокачественных опухолей. В ходе работы была оптимизирована ранее разработанная методика ВЭЖХ-МС/МС для количественного определения OL9-116, а также разработаны и валидированы методики пробоподготовки в легких и печени.

Петунин П.В. (Томский политехнический университет, Томск) представил работу, посвященную изучению производных вердазильных радикалов как агентов для фотодинамической терапии. Авторами было получено два новых соединения (рис. 11) на основе гликозилированных производных 1,2,4,6-замещенного 1,4-дигидро-1,2,4,5-тетразин-3(2H)-она (AlkVZ). Было найдено, что по-

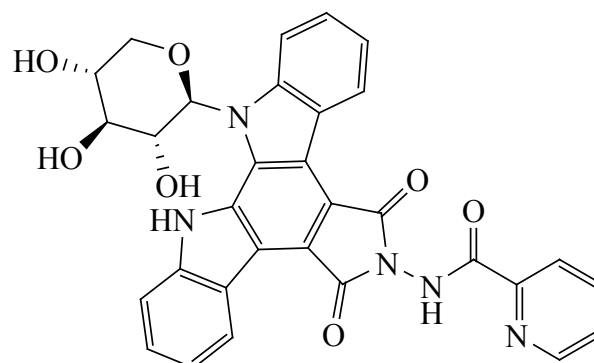


Рис. 8. Структурная формула *N*-гликозидного производного индоло[2,3-*a*]карбазола

лученные соединения обладают высокой цитотоксичностью при облучении, сохраняя низкий уровень токсичности в отсутствие облучения. Было найдено, что полученные соединения обладают высокой цитотоксичностью при облучении, сохраняя низкий уровень токсичности в отсутствие облучения.

В докладе **Сачковой А.А.** (НГУ им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) сообщается о синтезе молекул SNIPERS на основе кабозантиниба для развития таргетной терапии онкологических заболеваний (схема 10). В качестве лигандов для IAPs были использованы пептидомиметики, полученные с использованием различных подходов, в том числе классического пептидного синтеза [34].

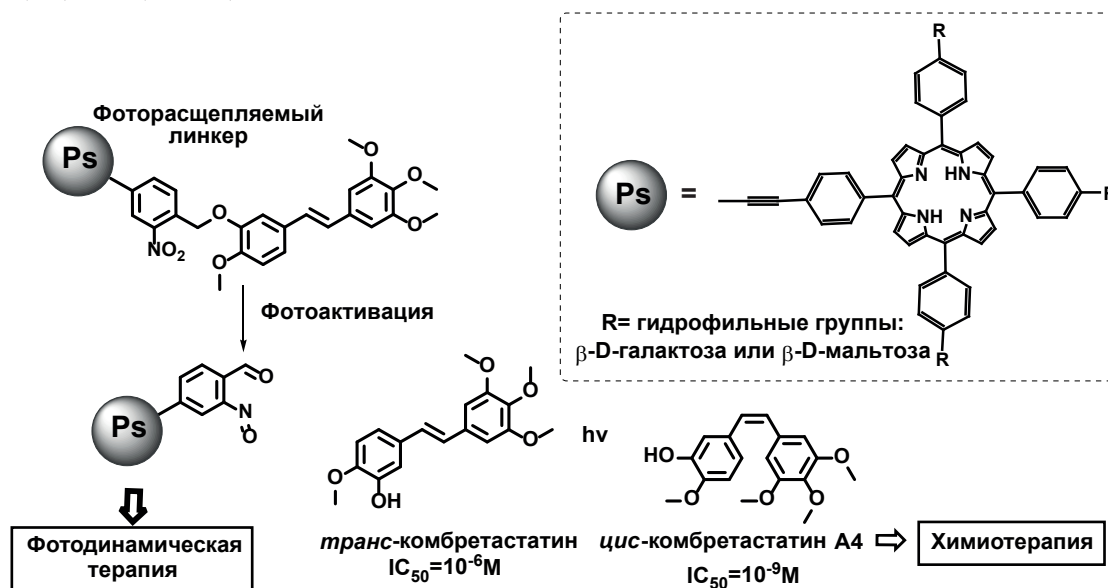


Рис. 9. Фотоактивация конъюгатов порфирина-транс-комбретастин

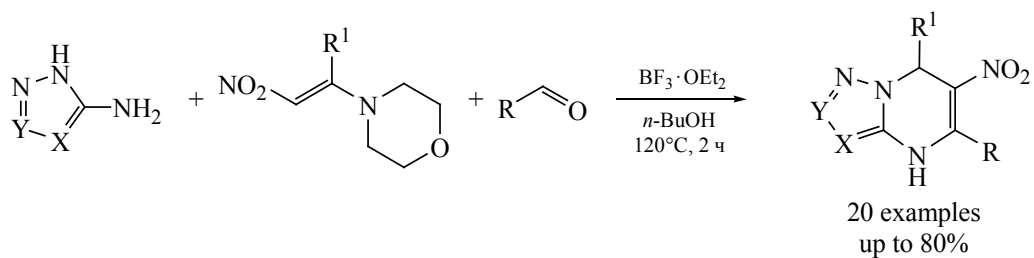
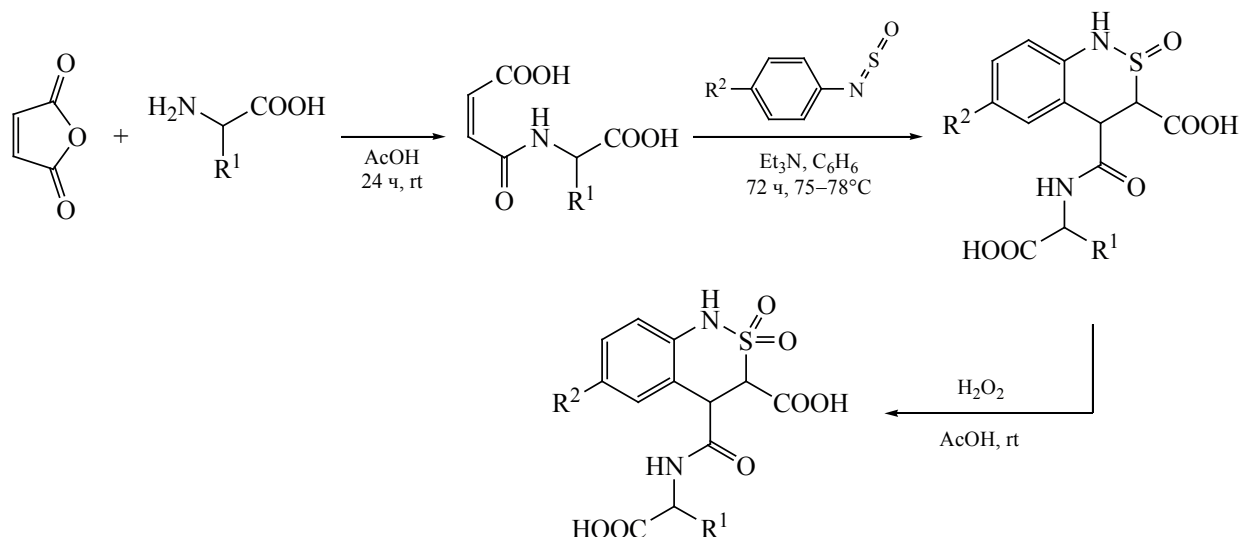
Схема 7. Мультикомпонентный синтез азоло[1,5-*a*]пиримидинов на основе аминоазолов

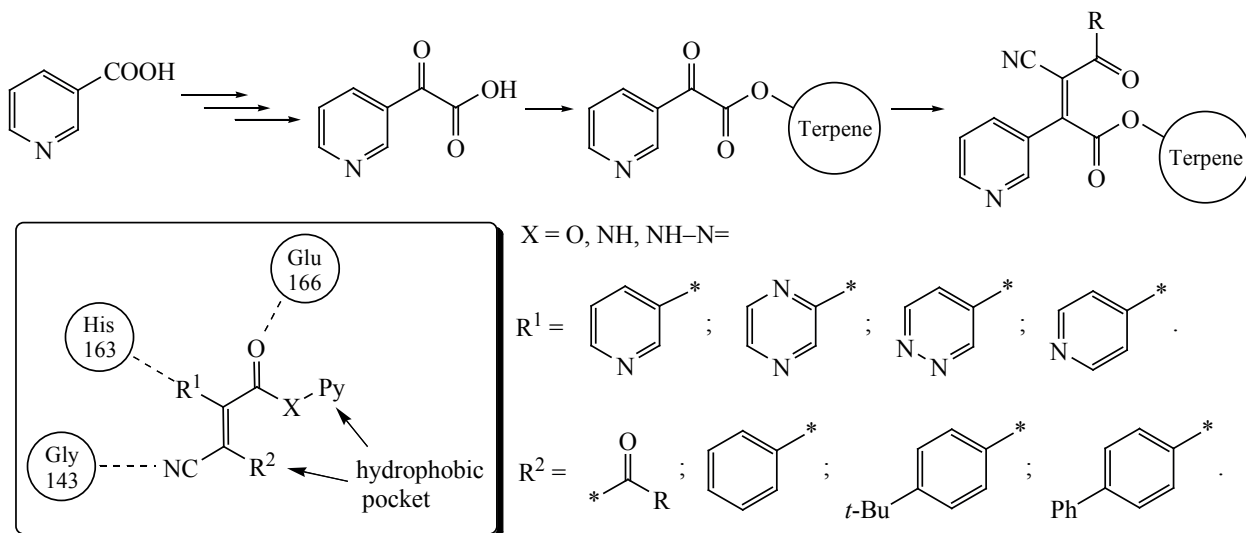
Схема 8. Синтез флуоресцентных производных бензотиазина, содержащих остаток альфа-аминокислот



Сивопляс Е.А. (Московский педагогический государственный университет, Москва) представила работу, посвященную изучению регуляции экспрессии протонкогена с помощью микроРНК.

Показано, что экспрессионная активность гена *Ras85D* (высококонсервативный протонкоген) различается в зависимости от стадии развития и регулируется с помощью кластера микроРНК.

Схема 9. Библиотека потенциальных ингибиторов 3CLpro, сконструированных на основе бициклических борнано-терпеноидов



Структурные перестройки в регуляторной области гена Ra85D приводят к формированию аллелей с летальным эффектом или, по крайней мере, с резко сниженными показателями жизнеспособности. Для подтверждения связывания микроРНК с мРНК мы использовали репортерный ген флюоресцирующего белка GFP. На конфокальном микроскопе была показана различная степень свечения у контрольной линии по сравнению с экспериментальными, несущими сайты связывания с микроРНК. Белковый анализ проводился методом вестерн-блот с использованием антител для флюоресцирующего белка GFP.

Соколова А.А. (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) представила исследование, направленное на получение противовирусных агентов на основе природных соединений с потенциалом широкого спектра действия. Выбранный хемотип представляет собой простые эфиры, включающие 1,7,7-триметибицикло[2.2.1]гептановый остов и насыщенный азотсодержащий гетероциклический фрагмент (рис. 12). В качестве исходных соединений для синтеза целевых продуктов были выбраны бициклические монотерпеноиды, а именно, камфен, α -пинен, фенхол и камфановая кислота. Было осуществлено варьирование гетероциклической части молекулы и типа линкера. Исследование противовирусной активности было осуществлено в отношении вируса гриппа H1N1, псевдовирусов Эбола и Марбург [32, 35–37].

В докладе **Тарасенко А.В.** (РХТУ им. Д.И. Менделеева, Москва) сообщается о синтезе серии макроциклических пиридинсодержащих лигандов с карбоксильными, пиколинатными, пиридил-

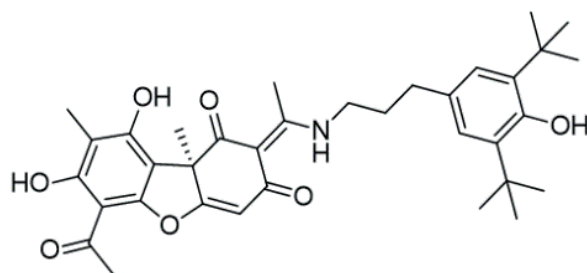


Рис. 10. Структурная формула соединения OL9-116

ными и амидными хелатирующими группами (рис. 13). Было изучено взаимодействие полученных молекул с катионами медицинского назначения Pb^{2+} , Bi^{3+} , Ga^{3+} и Lu^{3+} , Cu^{2+} . Было показано, что полученные лиганды образуют комплексные соединения с изучаемыми металлами при комнатной температуре.

В работе **Телегиной А.А.** (Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Екатеринбург) представлен одностадийный синтез нового карборансодержащего бис-амида фолиевой кислоты (схема 12). Проведена оценка токсичности полученного соединения в отношении опухолевых клеток и фибробластов человека (в МТТ тесте). Установлено, что после инкубирования в присутствии целевой молекулы уровень накопления бора клетками глиобластомы человека U87 MG достигает 7 мкг В/10⁶ клеток, что существенно превышает накопление предложенных на сегодняшний день агентов для бор-нейтронозахватной терапии, применяемой для лечения устойчивых к другим видам терапии опухолей [38].

Доклад **Устимовой М.А.** (ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, Москва) посвящен синтезу и исследованию спектральных свойств новых супрамоле-

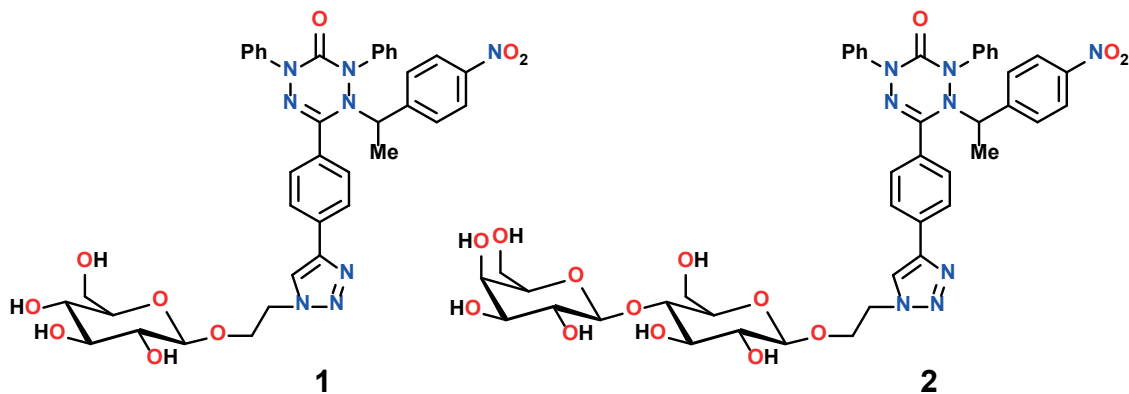
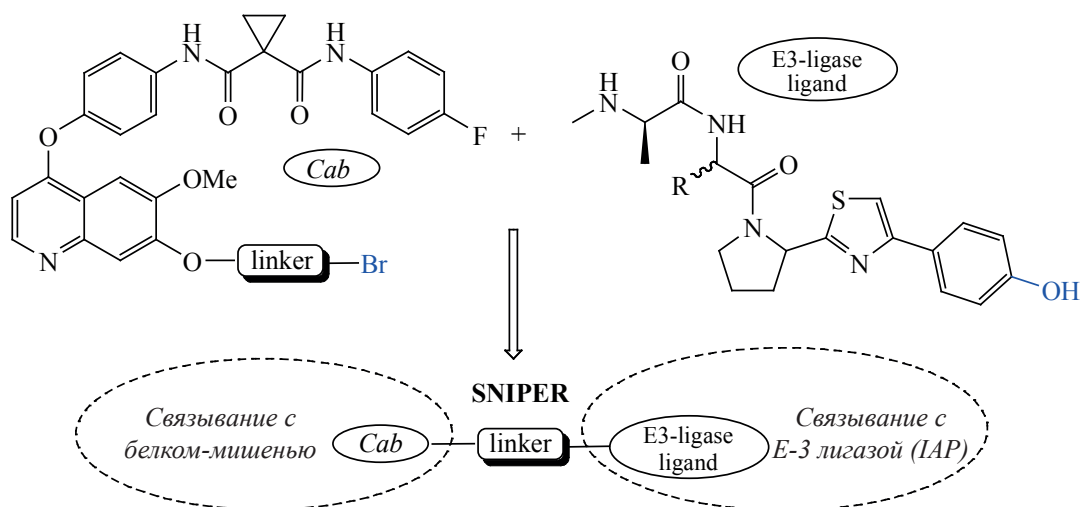


Рис. 11. Структура полученных гликозилированных производных AlkVZ

Схема 10. Молекулы SNIPER на основе кабозантиниба



кулярных комплексов производных стироловых красителей с кукурбит[7]урилом и двухцепочечной ДНК (схема 13) [39].

Ушакова А.А. (УРФУ им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург) в своем докладе сообщает о синтезе серии новых бензотиазолопиримидинов и бензотиазолопуринов на основе превращений 2-гидрокси-4*H*-бензо[4,5]-тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она (схема 14). Последовательность стадий включает в себя нитрование, хлордезоксигенирование, нуклеофильное ароматическое замещение аминами и аннелирование при восстановлении нитрогруппы металлическим железом в уксусной кислоте. Также была проведена оценка противовирусной активности полученных соединений методом молекулярного докинга. Были найдены соединения с высокой *in silico* аффинностью к следующим белкам-ми-

шеням: НА, РА, PB2, M2 вируса гриппа штамма H1N1/Puerto Rico/1934. Наибольшую *in silico* аффинность и близость по профилю нековалентных взаимодействий лиганды проявили в отношении PB2 белка.

Фатыхова А.А. (Казанский федеральный университет, Казань) представила работу в области химических расчетов, посвященную разработке подхода к планированию химического синтеза (от реагентов к продуктам), основанного на методе поиска по дереву Монте-Карло (схема 15). Разработанный инструмент состоит из нескольких основных блоков: базы данных молекул и правил реакций, модулей генерации виртуальных реакций и эвристических алгоритмов быстрого поиска на основе метрик сходства. В подходе используются коммерчески доступные химические соединения в качестве исходных реагентов и правила реакции-

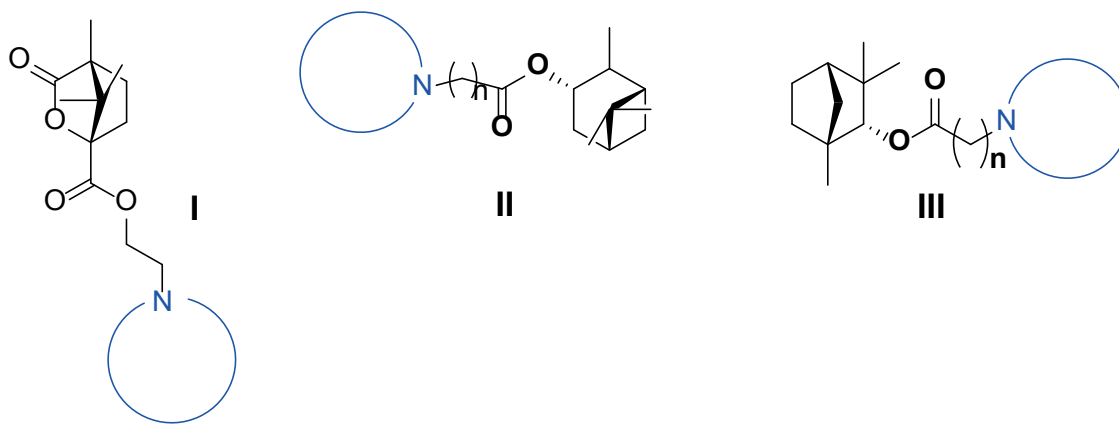


Рис. 12. Структуры синтезированных производных

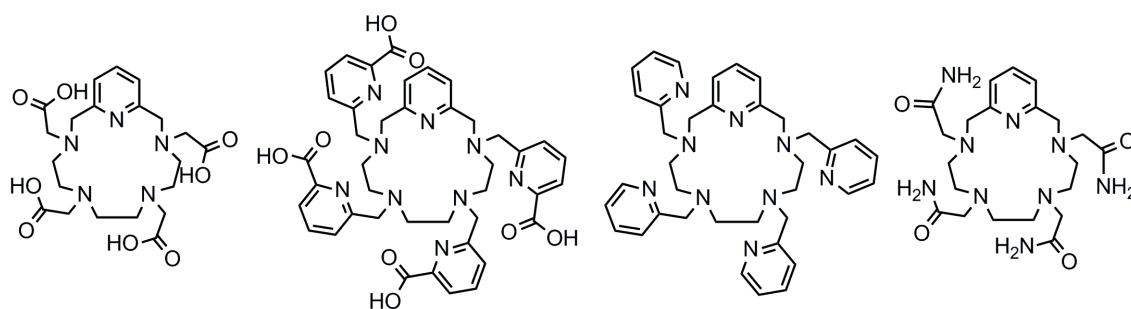


Рис. 13. Структура макроциклических пиридинсодержащих лигандов, разработанных для связывания ионов радиофарм-препаратов

онных превращений для получения новых продуктов. Генерация реакций происходит с помощью виртуального реактора, который позволяет генерировать химически правильные структуры.

Доклад **Филимонова А.С.** (НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Новосибирск) посвящен дизайну новых производных усниновой кислоты в качестве потенциальных ингибиторов TDP1 (тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы). В данной работе были синтезированы производные на основе усниновой кислоты (схема 16), модифицированные одновременно по двум положениям путем введения гидразонотиазольного фрагмента в качестве

заместителя кольца А и пиразольного фрагмента по кольцу С [40].

Фонарева И.П. (НГУ им Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород) в своем докладе сообщает о синтезе 11 пиразол-содержащих карбоновых кислот как потенциальных ингибиторов МСТ1/4. Ключевой трансформацией выступила С–Н активация 2-хлорбензилированного пиразола с арил-бромидом с целью создания ряда 5-замещенных пиразолов (схема 17). Помимо этого ряд трансформаций дополнительной карбоксиметильной группы в положении 3 пиразольного цикла позволил сконструировать в этом положении остаток 2-(метилтио)-уксусной кислоты.

Схема 12. Синтез карборансодержащего бис-амида фолиевой кислоты, нового опухолетропного агента для доставки бора

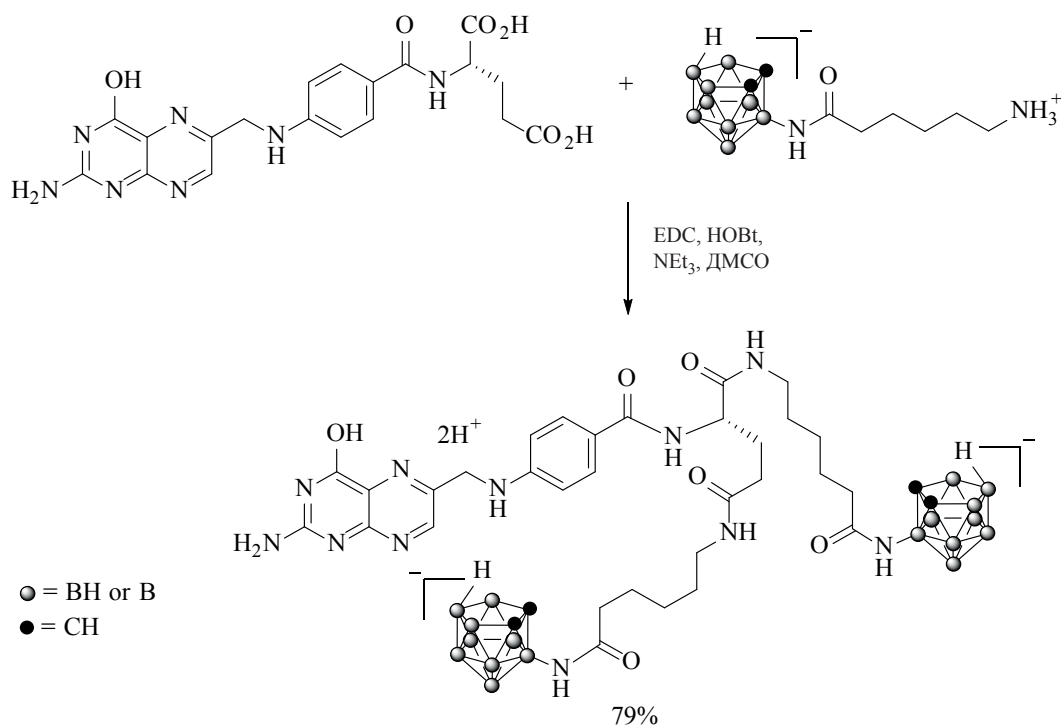


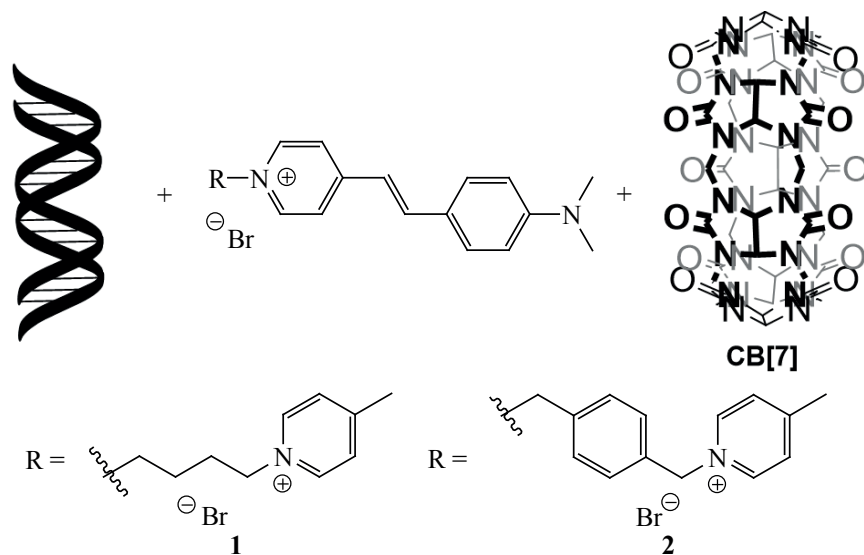
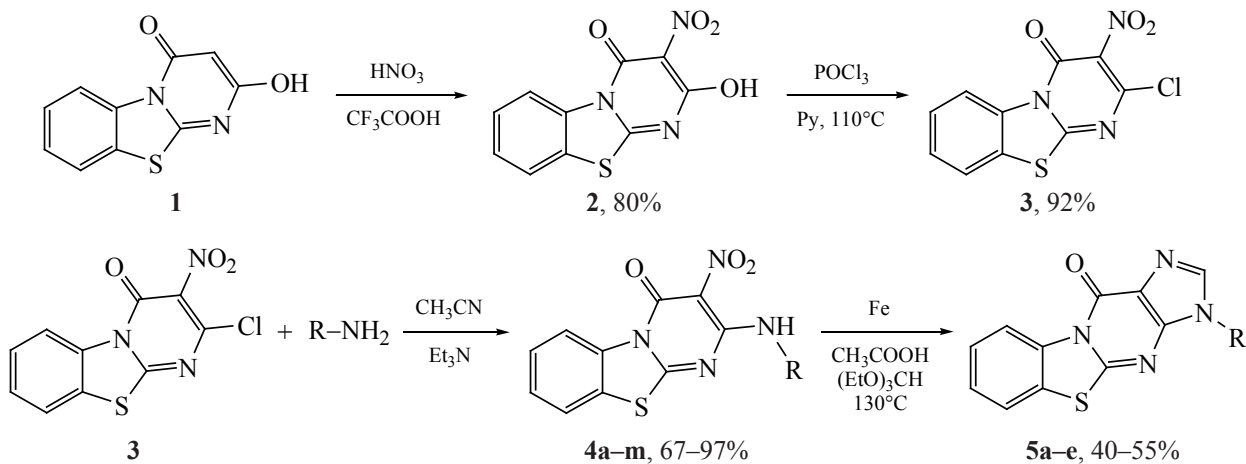
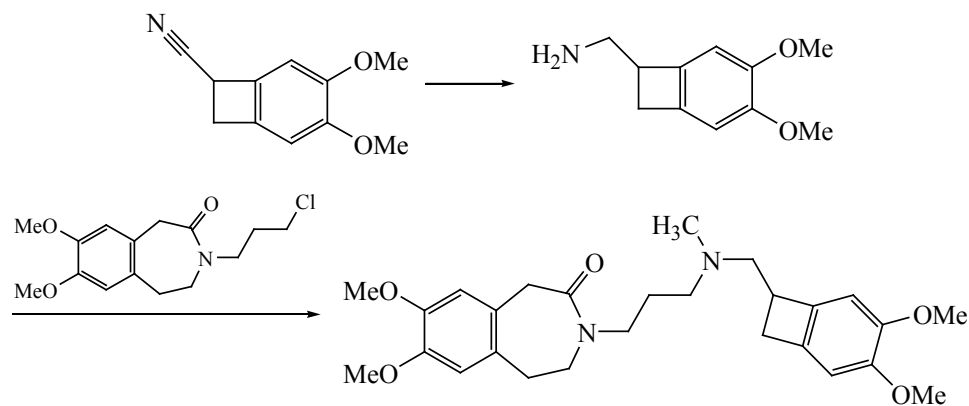
Схема 13. Структуры производных стироловых красителей (1, 2), дц-ДНК, СВ**Схема 14.** Синтез серии бензотиазолопиримидинов и бензотиазолопуринов на основе превращений 2-гидрокси-4*H*-бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она**Схема 15.** Предсказанный с помощью разработанного инструмента путь синтеза для ивабрадина – антиангинального лекарственного средства

Схема 16. Синтез новых производных усниновой кислоты, потенциальных ингибиторов TDP1

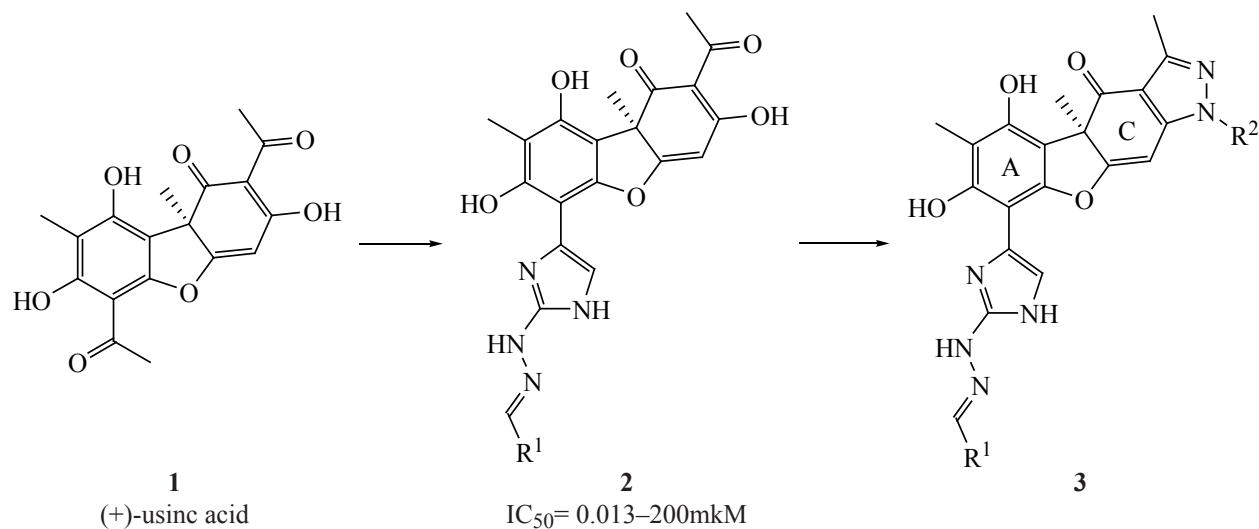


Схема 17. Синтез ряда ингибиторов MCT1/4 на основе производных пиразола

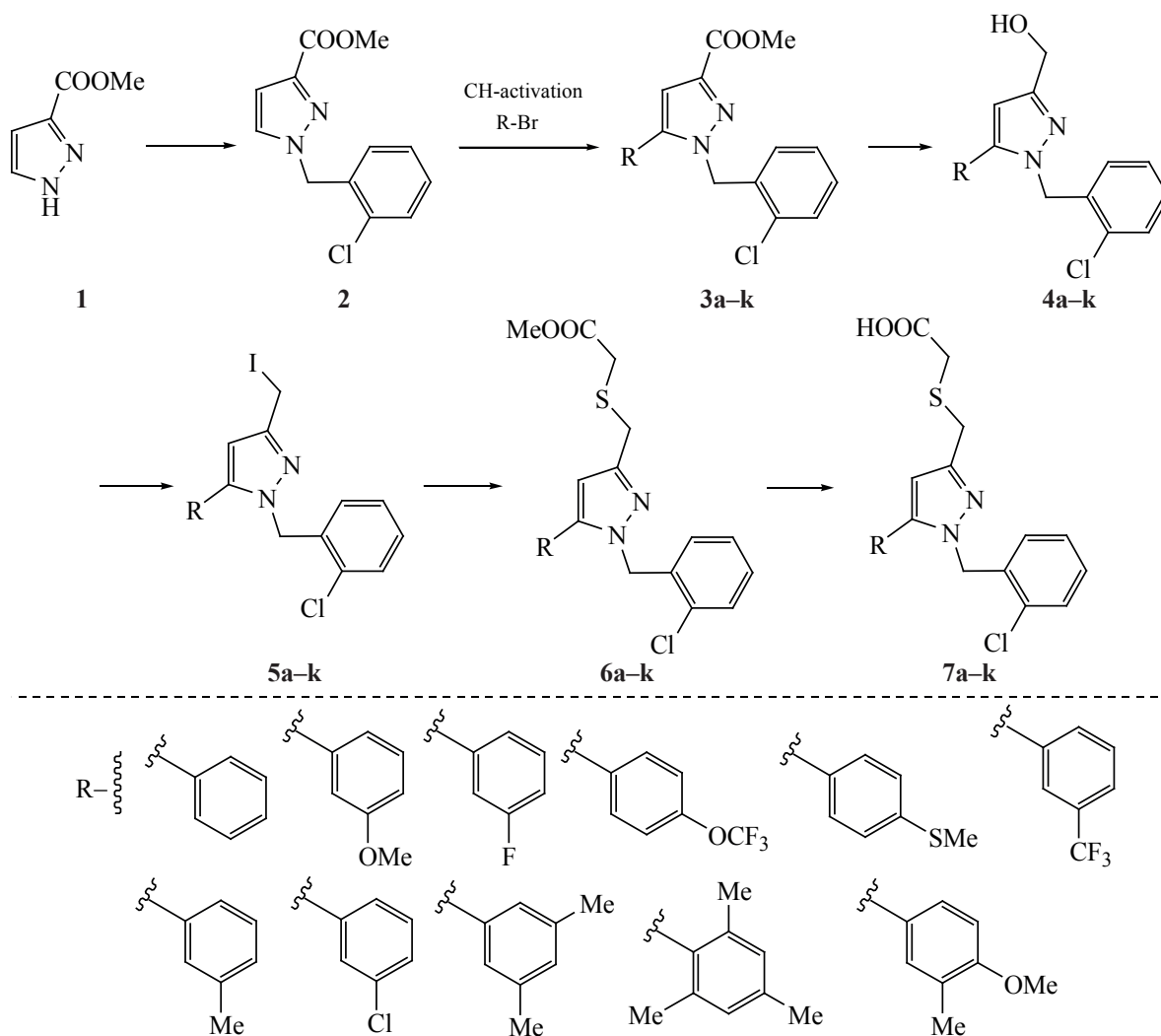
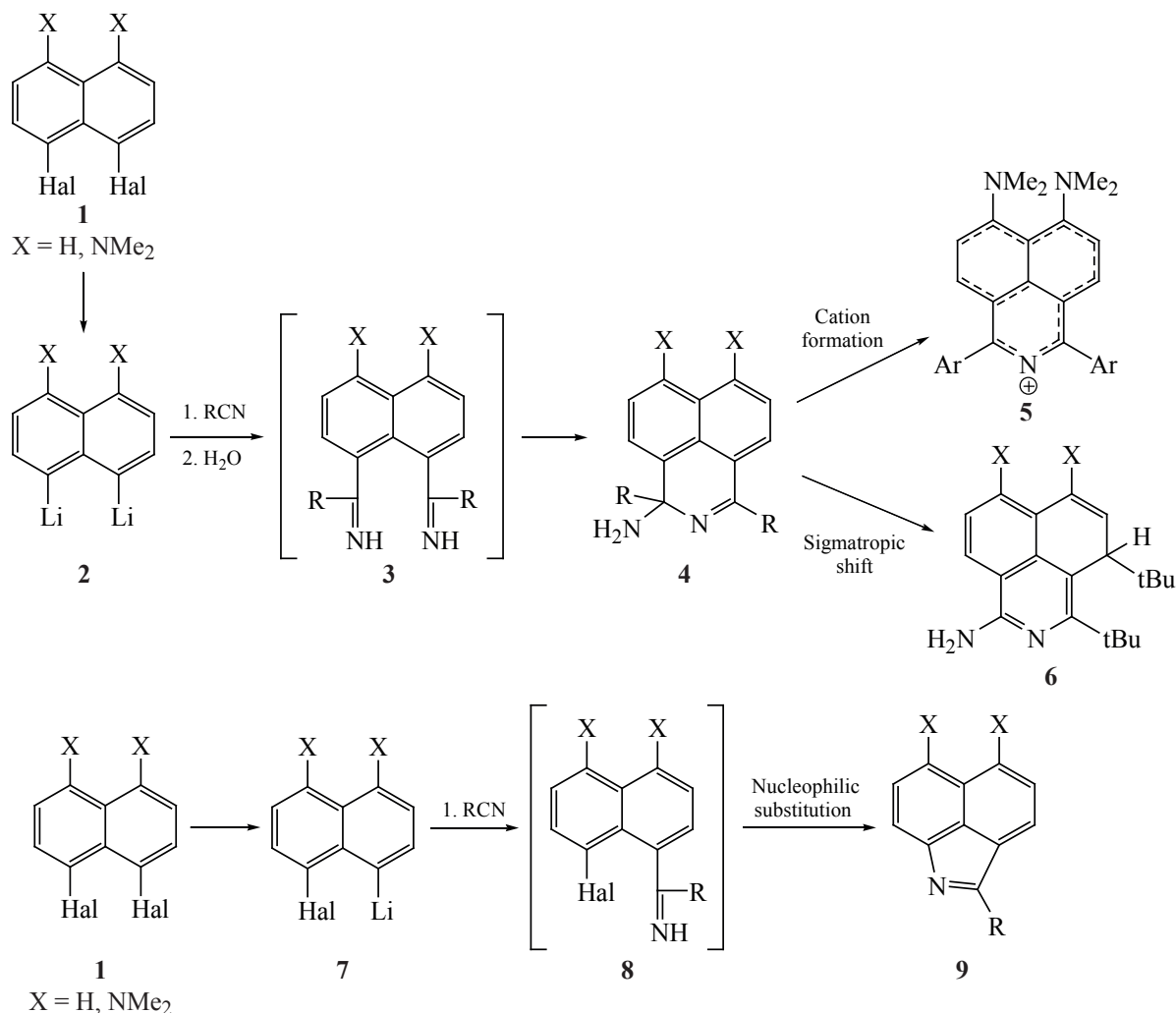


Схема 18. Металлорганический синтез трех типов бензо[de]изохинолиновых систем, а также бензо[cd]индолов на основе *пери*-дизамещенных нафталинов, бутиллития и нитрилов



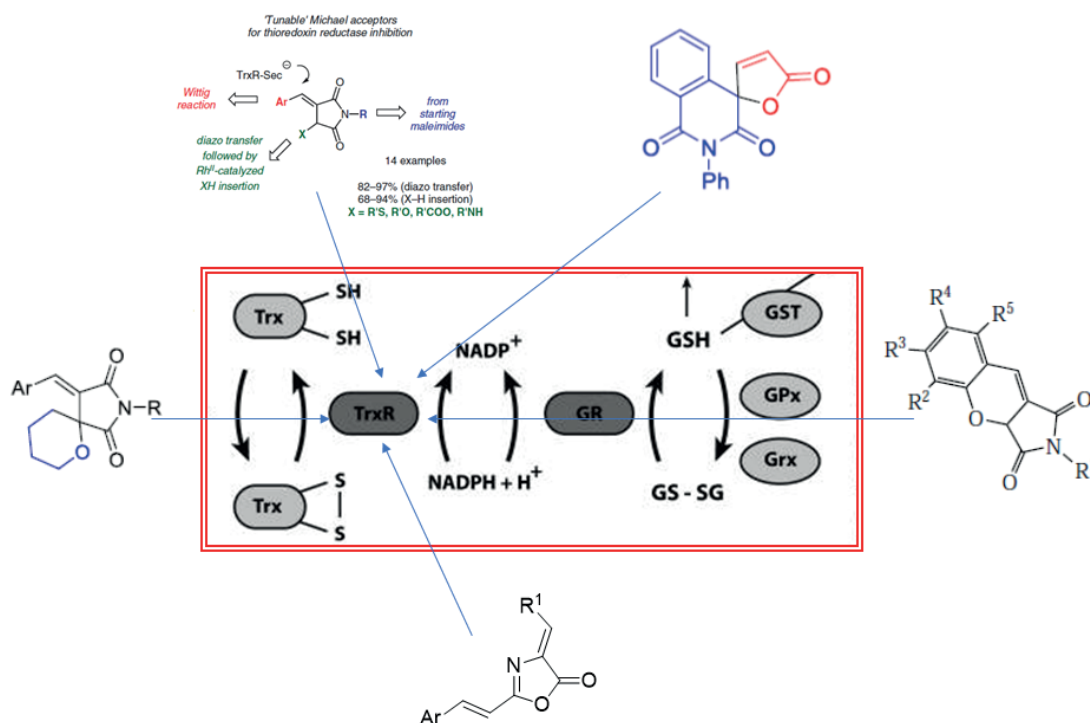
Цыбулин С.В. (СПбГУ, Санкт-Петербург) представил результаты исследования, направленного на изучение литийнафталинов в синтезе замещенных бензо[cd]индолов и бензо[de]изохинолинов (схема 18). Взяв за основу жесткую aromaticкую структуру *пери*-дизамещенных нафталинов со стерически сближенными реакционными центрами, авторы обнаружили простой и удобный металлорганический подход к получению бензо[cd]индолов и бензо[de]изохинолинов, основанный на реакциях литийнафталинов с органическими цианидами.

Так, при взаимодействии *пери*-дилитийнафталинов с избытком соответствующего нитрила и последующем выливании в воду наблюдается образование трех различных типов бензо[de]изо-

хинолиновых систем в зависимости от группы X и типа нитрила RCN. При обработке литийнафталинов эквимольным количеством нитрила в результате внутримолекулярного нуклеофильного замещения образуются бензо[cd]индолы.

Доклад **Чупахина Е.Г.** (БФУ им. Канта, Калининград) посвящен рациональному дизайну ингибиторов тиоредоксин редуктазы на основе электрондефицитных олефинов с использованием диазосоединений как ключевых синтонов (рис. 14) [41–43].

Шакиров А.М. (Казанский национальный исследовательский технологический университет, Казань) представил результаты исследования по синтезу и оценке свойств аминоксифонатов, ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 12 2023



содержащих ацетальный и пространственно затрудненный фенольный фрагменты в качестве новых противоопухолевых соединений (схема 19). Структура и состав синтезированных соединений установлены на основании данных ЯМР ^1H , ^{13}C , ^{31}P , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии (MALDI или ESI). Для некоторых синтезированных соединений была изучена цитотоксичность *in vitro* по отношению к опухолевым и нормальной клеточным линиям.

В докладе **Шмойловой Я.Ю.** (Воронежский государственный университет, Воронеж) представлена синтетическая последовательность, раскрывающая применение *N*-арилитаконимидов в синтезе новых гетероаннелированных систем

(схема 20). Было установлено, что рециклизация *N*-арилитаконимидов аминопиримидинонами, аминопиразолами, цианометилбензимидазолом и карбметоксикетопиперазинонами приводит к гетерилацетанилидам рядов пиридопиримидина, пиридопиразина, пиразолопиридина и имидазопиридина, соответственно. Предполагаемый маршрут каскадного процесса включает в большинстве случаев присоединение нуклеофила по кратной связи итаконимидов с последующей рециклизацией промежуточных линейных интермедиатов [44–46].

Щегравина Е.С. (Нижегородский государственный научно-исследовательский университет им. Н.И. Лобачевского) представила доклад, по-

Схема 19. Получение новых функционально замещенных фосфорсодержащих пространственно-затрудненных фенолов

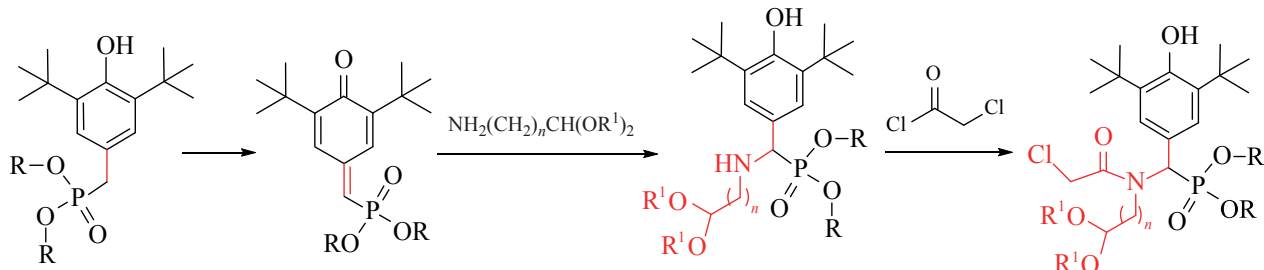


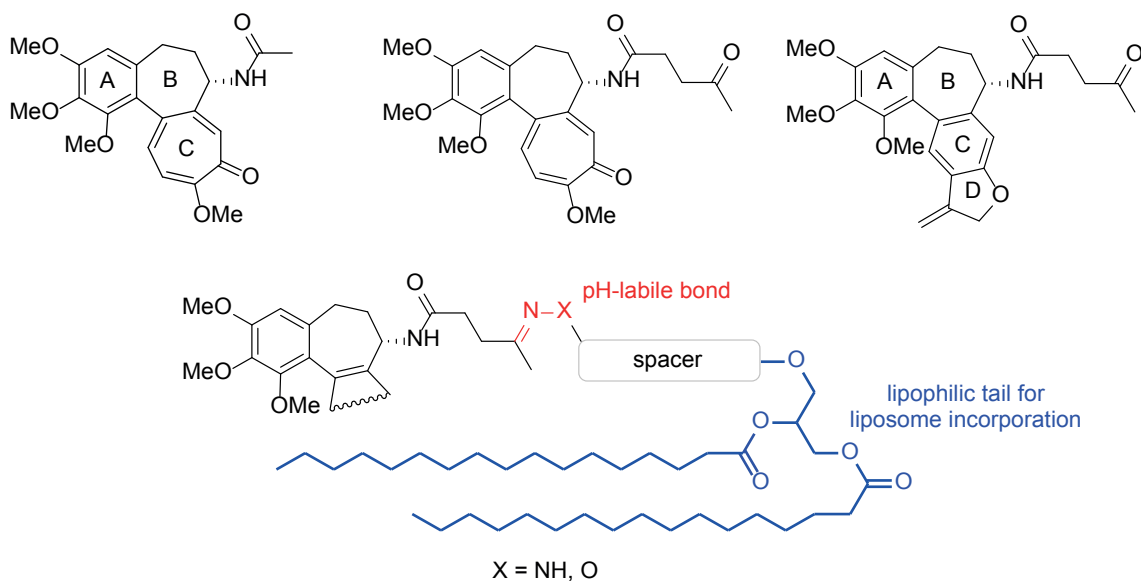
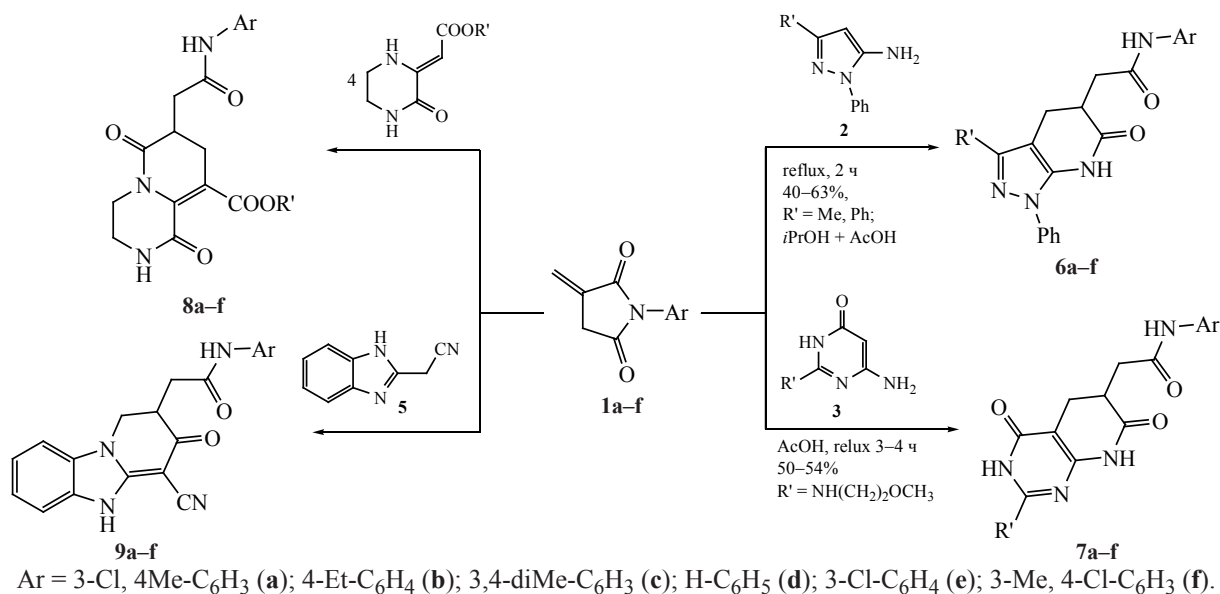
Схема 20. Применение *N*-арилитаконимидов в синтезе новых гетероаннелированных систем

Рис. 15. Общая структура pH-чувствительного пролекарства и строение интактных колхициноидов

священный дизайну и синтезу pH-чувствительных пролекарственных форм активных колхициноидов и получению липосомальных наночастиц на их основе (рис. 15). На основе синтезированных ранее активных колхициноидов, обладающих высокой антипролиферативной активностью разработаны липофильные pH-чувствительные пролекарственные формы, способные встраиваться в липидный бислой. Проведено исследование зависимости скорости расщепления пролекарств в липосомальной форме в зависимости от типа линкера в конъюга-

те. Определена антипролиферативная активность интактных колхициноидов и пролекарственных форм на различных клеточных линиях опухолей. Определены особенности биофизических свойств липосом в зависимости от типа включенного пролекарства [47, 48].

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Всероссийская конференция с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии» прошла при финансовой поддержке
ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ том 59 № 12 2023

держке Санкт-Петербургского государственного университета.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сапегин Александр Владимирович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6364-1126>

Бакулина Ольга Юрьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4930-0739>

Яровая Ольга Ивановна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2333-4893>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Soboleva N.O., Evdokimenkova Y.B. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 1936–1941. doi 10.1007/s11172-018-2312-3
2. Bachurin S.O., Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Boltneva N.P., Kovaleva N.V., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Dubova L.G., Vinogradova D.V., Sokolov V.B., Aksinenko A.Y., Fisenko V.P., Richardson R.J., Aliev G. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 4873. doi 10.1038/s41598-019-41272-4
3. Bachurin S.O., Shevtsova E.F., Makhaeva G.F., Aksinenko A.Y., Grigoriev V.V., Goreva T.V., Epishina T.A., Kovaleva N.V., Boltneva N.P., Lushchekina S.V., Rudakova E.V., Vinogradova D.V., Shevtsov P.N., Pushkareva E.A., Dubova L.G., Serkova T.P., Veselov I.M., Fisenko V.P., Richardson R.J. *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13925. doi 10.3390/ijms232213925
4. Bachurin S.O., Bovina E.V., Ustyugov A.A. *Biomed. Chem. Res. Methods.* **2018**, *1*, e00015. doi 10.18097/bmcr00015
5. Яровая О.И., Лаев С.С., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2023**, *92*, RCR5056. [Yarovaya O.I., Laev S.S., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2023**, *92*, RCR5056.] doi 10.57634/rcr5056
6. Яровая О.И., Салахутдинов Н.Ф. *Усп. хим.* **2021**, *90*, 488–510. [Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Russ. Chem. Rev.* **2021**, *90*, 488–510.] doi 10.1070/rcr4969
7. Zarubaev V.V., Garshinina A.V., Volobueva A.S., Slita A.V., Yarovaya O.I., Bykov V.V., Leonov K.A., Motov V.S., Khazanov V.A., Salakhutdinov N.F. *Fundam. Clin. Pharmacol.* **2022**, *36*, 518–525. doi 10.1111/fcp.12750
8. Zakharenko A.L., Luzina O.A., Chepanova A.A., Dyrkheeva N.S., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5781. doi 10.3390/ijms24065781
9. Feigin V.L., Vos T., Nichols E., Owolabi M.O., Carroll W.M., Dichgans M., Deuschl G., Parmar P., Brainin M., Murray C. *Lancet Neurol.* **2020**, *19*, 255–265. doi 10.1016/S1474-4422(19)30411-9
10. Borozdenko D.A., Ezdoglian A.A., Shmigol T.A., Gonchar D.I., Lyakhmun D.N., Tarasenko D.V., Golubev Y.V., Cherkashova E.A., Namestnikova D.D., Gubskiy I.L., Lagunin A.A., Gubsky L.V., Chekhonin V.P., Borisevich S.S., Gureev M.A., Shagina A.D., Kiseleva N.M., Negrebetsky V.V., Baukov Y.I. *Molecules.* **2021**, *26*, 6134. doi 10.3390/molecules26206124
11. Kramarova E.P., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Korlyukov A.A., Dorovatovskii P.V., Shagina A.D., Mineev K.S., Tarasenko D.V., Novikov R.A., Lagunin A.A., Boldyrev I., Ezdoglian A.A., Karpechenko N.Y., Shmigol T.A., Baukov Y.I., Negrebetsky V.V. *Molecules.* **2022**, *27*, 7542. doi 10.3390/molecules27217542
12. Borisevich S.S., Zarubaev V.V., Shcherbakov D.N., Yarovaya O.I., Salakhutdinov N.F. *Viruses.* **2023**, *15*, 902. doi 10.3390/v15040902
13. Yarovaya O.I., Shcherbakov D.N., Borisevich S.S., Sokolova A.S., Gureev M.A., Khamitov E.M., Rudometova N.B., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Rogachev A.D., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Viruses.* **2022**, *14*, 1295. doi 10.3390/v14061295
14. Borisevich S.S., Gureev M.A., Yarovaya O.I., Zarubaev V.V., Kostin G.A., Porozov Y.B., Salakhutdinov N.F. *J. Biomol. Struct. Dyn.* **2022**, *40*, 5481–5492. doi 10.1080/07391102.2020.1871414
15. Shcherbakov D., Baev D., Kalinin M., Dalinger A., Chirkova V., Belenkaya S., Khvostov A., Krut'ko D., Medved'ko A., Volosnikova E., Sharlaeva E., Shanshin D., Tolstikova T., Yarovaya O., Maksyutov R., Salakhutdinov N., Vatsadze S. *ACS Med. Chem. Lett.* **2022**, *13*, 140–147. doi 10.1021/acsmchemlett.1c00299
16. Rumlova M., Ruml T. *Biotechnol. Adv.* **2018**, *36*, 557–576. doi 10.1016/j.biotechadv.2017.12.016
17. Li Q., Liu Q., Huang W., Li X., Wang Y. *Rev. Med. Virol.* **2018**, *28*, e1963. doi 10.1002/rmv.1963
18. Shiryayev V.A., Skomorohov M.Y., Leonova M.V., Bormotov N.I., Serova O.A., Shishkina L.N., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Klimochkin Y.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *221*, 113485. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113485
19. Mozhaitsev E.S., Suslov E.V., Rastrepayeva D.A., Yarovaya O.I., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Kolybalov D.S., Arkhipov S.G., Bormotov N.I.,

- Shishkina L.N., Serova O.A., Brunilin R.V., Vernigora A.A., Nawrozkiy M.B., Agafonov A.P., Maksyutov R.A., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F. *Viruses*. **2022**, *15*, 29. doi 10.3390/v15010029
20. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Ankov S.V., Khvostov M.V., Tolstikova T.G., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* **2016**, *1036–1037*, 136–141. doi 10.1016/j.jchromb.2016.10.009
21. Okhina A.A., Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *Drug Test. Anal.* **2021**, *13*, 1797–1802. doi 10.1002/dta.3148
22. Rogachev A.D., Yarovaya O.I., Fatianova A.V., Lavrinenko V.A., Amosov E.V., Zarubaev V.V., Pokrovsky A.G., Salakhutdinov N.F. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2018**, *161*, 383–392. doi 10.1016/j.jpba.2018.09.003
23. Guryanov I., Fiorucci S., Tennikova T. *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.* **2016**, *68*, 890–903. doi 10.1016/j.msec.2016.07.072
24. Rask-Andersen M., Masuram S., Schioth H.B. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2014**, *54*, 9–26. doi 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135943
25. Galochkin A.A., Baranov V.V., Hansford K.A., Friberg L.I.M., Strel'tzova E.D., Lipatov E.S., Nelyubina Y.V., Kravchenko A.N. *ChemistrySelect*. **2023**, *8*, e20230076. doi 10.1002/slct.202300765
26. Vinogradova E.E., Alekseenko A.L., Popkov S.V., Kolotyrkina N.G., Kravchenko A.N., Gazieva G.A. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, *24*, 5756. doi 10.3390/ijms24065756
27. Lukyanenko E.R., Belov G.M., Novoselov A.M., Nechaev M.S., Kurkin A.V. *New J. Chem.* **2022**, *46*, 21930–21941. doi 10.1039/d2nj03936b
28. Sudarikov D.V., Krymskaya Y.V., Il'chenko N.O., Slepukhin P.A., Rubtsova S.A., Kutchin A.V. *Russ. Chem. Bull.* **2018**, *67*, 731–742. doi 10.1007/s11172-018-2130-7
29. Козин Д.А., Шпрах З.С., Бudyko А.П., Пугачева Р.Б., Эктова Л.В., Еремина В.А., Гусев Д.В., Решетняк В.Ю., Нестерова О.В. *Мед.-Фарм. жс. «Пульс»*. **2023**, *25*, 78–82. doi 10.26787/nydha-2686-6838-2023-25-1-78-82
30. Kuzmina N.S., Otvagin V.F., Maleev A.A., Urazaeva M.A., Nyuchev A.V., Ignatov S.K., Gavryushin A.E., Fedorov A.Y. *J. Photochem. Photobio. A Chem.* **2022**, *433*, 114138. doi 10.1016/j.jphotochem.2022.114138
31. Pokidova O.V., Emel'yanova N.S., Psikha B.L., Kulikov A.V., Konyukhova A.S., Kotelnikov A.I., Sanina N.A. *J. Inorg. Biochem.* **2022**, *235*, 111926. doi 10.1016/j.jinorgbio.2022.111926
32. Pokidova O.V., Novikova V.O., Emel'yanova N.S., Kormukhina A.Y., Kulikov A.V., Utenyshev A.N., Lazarenko V.A., Ovanesyan N.S., Starostina A.A., Sanina N.A. *Dalton Trans.* **2023**, *52*, 2641–2662. doi 10.1039/d2dt04047f
33. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Kuzminykh L.V., Shtro A.A., Klabukov A.M., Galochkina A.V., Nikolaeva Y.V., Petukhova G.D., Borisevich S.S., Khamitov E.M., Salakhutdinov N.F. *Pharmaceuticals (Basel)*. **2022**, *15*, 1390. doi 10.3390/ph15111390
34. Sachkova A.A., Andreeva D.V., Tikhomirov A.S., Scherbakov A.M., Salnikova D.I., Sorokin D.V., Bogdanov F.B., Rysina Y.D., Shchekotikhin A.E., Shchegravina E.S., Fedorov A.Y. *Pharmaceutics*. **2022**, *14*, 2829. doi 10.3390/pharmaceutics14122829
35. Sokolova A.S., Putilova V.P., Yarovaya O.I., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Zaykovskaya A.V., Shcherbakov D.N., Orshanskaya I.R., Sinegubova E.O., Esaulkova I.L., Borisevich S.S., Bormotov N.I., Shishkina L.N., Zarubaev V.V., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Molecules*, **2021**, *26*, 2235. doi 10.3390/molecules26082235
36. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Semenova M.D., Shtro A.A., Orshanskaya I.R., Zarubaev V.V., Salakhutdinov N.F. *Medchemcomm*. **2017**, *8*, 960–963. doi 10.1039/c6md00657d
37. Sokolova A.S., Yarovaya O.I., Zybina A.V., Mordvinova E.D., Shcherbakova N.S., Zaykovskaya A.V., Baev D.S., Tolstikova T.G., Shcherbakov D.N., Pyankov O.V., Maksyutov R.A., Salakhutdinov N.F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *207*, 112726. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112726
38. Gruzdev D.A., Telegina A.A., Levit G.L., Solovieva O.I., Gusel'nikova T.Y., Razumov I.A., Krasnov V.P. and Charushin V.N., *Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 13726. doi 10.3390/ijms232213726
39. Chernikova E.Y., Ruleva A.Y., Tsvetkov V.B., Fedorov Y.V., Novikov V.V., Aliyeu T.M., Pavlov A.A., Shepel N.E., Fedorova O.A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 755–766. doi 10.1039/c9ob02543j
40. Filimonov, A.S., Chepanova, A.A., Luzina O.A., Zakharenko A.L., Zakharova O.D., Ilina E.S., Dykheeva N.S., Kuprushkin M.S., Kolotaev A.V., Khachatryan D.S., Patel J., Leung I.K.H., Chand R., Ayine-Tora D.M., Reynisson J., Volcho K.P., Salakhutdinov N.F., Lavrik O.I. *Molecules*. **2019**, *24*, 3711. doi 10.3390/molecules24203711
41. Dar'in D., Kantin G., Bakulina O., Inyutina A., Chupakhin E., Krasavin M. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15586–15599. doi 10.1021/acs.joc.0c02356

42. Dar'in D., Kantin G., Chupakhin E., Sharoyko V., Krasavin M. *Chemistry*. **2021**, 27, 8221–8227. doi 10.1002/chem.202100880
43. Krasavin M., Dar'in D., Chupakhin E., Gecht M., Ivanov A., Kantin G. *Synthesis*. **2020**, 53, 1292–1300. doi 10.1055/s-0040-1706556
44. Shmoylova Y.U., Kovygin Y.A., Vandyshev D.Y., Ledenyova I.V., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, 56, 1512–1518. doi 10.1134/s107042802009002x
45. Shmoylova Y.Y., Kovygin Y.A., Kosheleva E.A., Shikhaliev K.S., Ledenyova I.V., Prezent M.A. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 688–690. doi 10.1016/j.mencom.2022.09.041
46. Shmoylova Y.Y., Kovygin Y.A., Ledenyova I.V., Prezent M.A., Baranin S.V., Shikhaliev K.S. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 254–256. doi 10.1016/j.mencom.2021.03.037
47. Shchegravina E.S., Tretiakova D.S., Alekseeva A.S., Galimzyanov T.R., Utkin Y.N., Ermakov Y.A., Svirshchevskaya E.V., Negrebetsky V.V., Karpechenko N.Y., Chernikov V.P., Onishchenko N.R., Vodovozova E.L., Fedorov A.Y., Boldyrev I.A. *Bioconjug. Chem.* **2019**, 30, 1098–1113. doi 10.1021/acs.bioconjchem.9b00051
48. Shchegravina E.S., Svirshchevskaya E.V., Combes S., Allegro D., Barbier, P., Gigant B., Varela P.F., Gavyushin A.E., Kobanova D.A., Shchekotikhin A.E., Fedorov A.Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 207, 112724. doi 10.1016/j.ejmech.2020.112724

Second All-Russian School of Medical Chemistry for Young Scientists

O. Yu. Bakulina^a, A. V. Sapegin^a, and O. I. Yarovaya^{b, *}

^a St. Petersburg State University, Institute of Chemistry, Universitetskaya nab., 7/9, St. Petersburg, 199034 Russia

^b N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Sciences,
ul. Lavrentieva, 9, Novosibirsk, 630090 Russia

*e-mail: ooo@nioch.nsc.ru

Received October 17, 2023; revised October 28, 2023; accepted October 30, 2023

The second school in medicinal chemistry was held from July 3 to July 6, 2023 at St. Petersburg State University as part of the All-Russian conference with international participation “Ideas and legacy of A.E. Favorsky in organic chemistry” with the support of the St. Petersburg branch of D.I. Mendeleev Russian Chemical Society. Leading experts in the field of medicinal chemistry, young scientists and students from various institutes and universities of Russia took part in the work.

Keywords: medicinal chemistry, virology, oncology, neurology, antibiotics, preclinical studies, bioimaging methods, drug delivery systems