

На правах рукописи



Мокров Григорий Владимирович

**Создание оригинальных малых молекул
с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью
методами молекулярного моделирования**

1.4.16 – Медицинская химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

доктора химических наук

Москва – 2024

Работа выполнена в отделе химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

**Научный
консультант:**

Гудашева Татьяна Александровна
чл.-корр. РАН, д.б.н., руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

**Официальные
оппоненты:**

Федоров Алексей Юрьевич
чл.-корр. РАН, доктор химических наук, заведующий Кафедрой органической химии Химического факультета Национального исследовательского Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского

Аверина Елена Борисовна
доктор химических наук, профессор Кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова

Золотарёв Юрий Александрович
доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной фармакологии пептидов ФГБУ Институт молекулярной генетики Национального исследовательского центра «Курчатовский институт».

**Ведущая
организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Защита состоится «15» апреля 2025 г. в 14 ч. на заседании диссертационного совета 24.1.108.03 при Федеральном исследовательском Центре проблем химической физики и медицинской химии РАН по адресу: 142432, Московская область, г. Черноголовка, Северный проезд, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФИЦ ПХФ и МХ РАН: 142432, Московская область, г. Черноголовка, проспект академика Семенова, д. 1 и на сайте ФИЦ ПХФ и МХ РАН <https://icp-ras.ru/>. Автореферат размещён на официальном сайте Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации по адресу <https://vak.minobrnauki.gov.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь Диссертационного совета
24.1.108.03 при ФИЦ ПХФ и МХ РАН
кандидат биологических наук



Аникина Л.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Заболевания центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – самые распространённые в мире, и являются главным бичом современного человечества. По данным исследования, представленного журналом *Lancet Neurology*, в 2021 г заболеваниями ЦНС страдали более 3 миллиардов человек в мире. При этом согласно анализу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) за 2019 год только психические заболевания были диагностированы примерно у миллиарда человек на планете. Чаще всего у населения встречаются тревожные и депрессивные расстройства, экономический ущерб от которых превосходит ежегодно триллион долларов. Особой тяжестью отличаются различные виды эпилептических расстройств, от которых по современным оценкам страдают до 70 миллионов человек на планете.

ССЗ являются основной причиной смерти во всем мире. По данным ВОЗ в 2019 году от ССЗ умерло примерно 17.9 миллиона человек, что составляет 32% во всеобщей структуре летальности. Из этих смертей 85% были вызваны инфарктами и инсультами. Из 17 миллионов преждевременных смертей (в возрасте до 70 лет) от неинфекционных заболеваний в 2019 году 38% были вызваны ССЗ.

Пандемия COVID-19 внесла существенный дополнительный вклад в распространенность и тяжесть течения как нервно-психических заболеваний, так и ССЗ. По предварительным оценкам только за один 2020 год на фоне пандемии COVID-19 распространенность тревожных и серьезных депрессивных расстройств увеличилась на 26%-28%. А больные с сопутствующими ССЗ отличались особо тяжелым течением COVID-19 и высокой госпитальной летальностью.

Существующие на сегодняшний день препараты для лечения заболеваний ЦНС и ССЗ зачастую недостаточно эффективны, имеют нежелательные побочные эффекты, требуют длительной терапии, часто оказывают лишь симптоматический эффект. Таким образом, задача по созданию новых эффективных и безопасных средств терапии указанных заболеваний является одним из ключевых вызовов к современному научному сообществу. Возможными подходами к решению такой задачи является как поиск новых релевантных биомишеней, лигандное воздействие на которые активизирует физиологический терапевтический ответ на патологические процессы в тканях нервной и сердечно-сосудистой систем, так и разработка мультитаргетных лекарственных средств, обладающих повышенной эффективностью за счет синергизма действия по различным механизмам, что особо актуально для таких мультифакторных заболеваний, как психические расстройства, эпилепсия и ССЗ.

Степень разработанности темы исследования

В современной медицинской химии подходы к конструированию новых лекарственных препаратов делятся на несколько типов в зависимости от наличия информации о целевых биомишенях и их структурах, а также о воздействующих на них лигандах. При наличии сведений о пространственной структуре белка, являющегося терапевтической мишенью в организме может быть использован мишень-ориентированный дизайн, включающий методы молекулярного докинга, а также *de novo* или фрагментного дизайна по конструированию новых молекул, обладающих высоким сродством к известному или гипотетическому активному сайту биомишени. Если для целевого белка известны структуры воздействующих

на него экзогенных или эндогенных лигандов, то в дополнение к мишень-ориентированному может быть применен и лиганд-ориентированный дизайн. Этот комплексный подход позволяет с наиболее высокой долей эффективности конструировать новые молекулы с высокой аффинностью к целевой мишени. Тем не менее, далеко не всегда соединения, созданные при помощи такого метода, обладают целевыми биологическими эффектами *in vivo*. Во многих случаях единственно возможным подходом к конструированию потенциальных биологически активных соединений является непосредственно лиганд-ориентированный дизайн, основанный на фармакофорном моделировании с использованием библиотек активных структур. Этот метод применяется как в случае, когда целевая биомишень лиганда на сегодняшний день неизвестна, так и в случае, когда биомишень известна, но для нее отсутствуют структурные сведения, позволяющие предсказывать лиганд-белковые взаимодействия. Также лиганд-ориентированный подход эффективен и незаменим при дизайне потенциальных лекарственных средств для терапии многофакторных заболеваний с сложными мультимодальными механизмами, таких как, например, эпилепсия.

В настоящем исследовании с использованием наиболее прогностически-точных мишень- и лиганд-ориентированных подходов был осуществлен дизайн новых органических молекул с потенциальной психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью.

В качестве биомишени для создания новых безопасных психотропных средств был выбран 18 кДа транслокаторный белок (TSPO). С момента открытия TSPO в 1977 году и последующего установления его важнейшей функции в предотвращении психических расстройств за счет регуляции нейростероидогенеза было проведено достаточно большое количество исследований по поиску лигандов этой биомишени. На сегодняшний день имеется несколько основных групп гетероциклических лигандов TSPO: производные бензодиазепинов (Ro 5-4864); имидазопиридинов (алпидем, YL-IPA08); бензоксазинов (этифоксин); пиридоиндолов (ONO-2952); индолов (FGIN-1-27); изохинолинов (PK-11195); пуринов (XBD-173, ZBD-2) (Mokrov G.V., et al. // *Curr. Pharm. Design.* 2020. V. 27. No. 2. P. 217-237). Для многих соединений этих групп были показаны нейростероид-опосредованные анксиолитические и антидепрессивные свойства в моделях на грызунах. Несмотря на наличие ряда известных лигандов TSPO, в мире до сих пор отсутствуют лекарственные средства селективно с таким механизмом действия. На рынке имеется лишь анксиолитик этифоксин, который реализует свои эффекты как за счет связывания с ГАМК_A-рецептором, так и с белком TSPO. В 1990-ые годы компанией Synthelabo (Франция) в практику был внедрен препарат алпидем, сочетающий свойства TSPO-лиганда и агониста ГАМК_A-рецептора, в качестве средства для лечения генерализованного тревожного расстройства. Однако, этот препарат был изъят из клиники вследствие его гепатотоксических свойств. Клинические исследования проходили лиганды TSPO XBD173 и SSR180575 в качестве средств для лечения тревожных расстройств и нейропатий, однако дальнейшего развития они не получили. Отсутствие в клинической практике селективных TSPO-лигандов диктует необходимость поиска новых подходов к их конструированию и создания новых эффективных и безопасных соединений.

В мире на сегодня зарегистрировано и разрешено к применению примерно 30 противосудорожных препаратов (ПЭП). К ним относятся производные бензодиазепинов (например, клобазам); дибензоазепины (карбамазепин); производные сульфамидов (топирамат, зонисамид); производные циклических амидов, диамидов и диимидов (фенобарбитал, фенитоин, этисуксимид); производные триазагетероциолов (ламотриджин); арил-содержащие нециклические амиды (лакосамид); производные ГАМК (габапентин); рацетамы (леветирацетам); вальпроевая кислота и некоторые другие. Около 20 молекул

проходят сейчас клинические исследования в качестве средств лечения эпилепсии на различных фазах (2 – I фаза; 12 – II фаза; 6 – III и II/III фазы). При этом в России до сих пор отсутствуют собственные оригинальные ПЭП. Активный поиск новых ПЭП обусловлен тем, что существующие препараты имеют серьезные побочные эффекты, такие как протривожный потенциал, нарушение когнитивных функций, токсические и канцерогенные свойства. От 30 до 70% пациентов, страдающих эпилепсией, не отвечают на используемую терапию (Espinosa-Jovel C., et al. // *Seizure*. **2018**. V. 56. P. 67-72). Важно отметить, что большинство существующих ПЭП были созданы либо в процессе слепого или случайного *in vivo* скрининга, либо в качестве “*next in class*” препаратов (*следующих в классе*). При этом для многих ПЭП чаще всего отмечается их многокомпонентный механизм действия. В связи с этим фармакофорный дизайн рассматривается в мире как один из наиболее перспективных подходов для конструирования новых противосудорожных средств, так как он позволяет комбинировать ключевые для активности фармакофорные элементы соединений различных механизмов, обеспечивая мультитаргетный синергетический эффект (Kale A., et al. // *CNS & neurological disorders drug targets*. **2023**. V. 22. No. 4. P. 500-511).

Одна из современных концепций разработки эффективных и безопасных кардиопротекторных средств заключается в том, что такие препараты должны иметь мультитаргетный механизм действия (Davidson S.M., et al. // *J. of Am. Coll. of Cardiol.* **2019**. V. 73. No. 1. P. 89-99). Эта концепция находится в прямом соответствии с «мультитаргетным подходом к кардиопротекции», развиваемым в современном сообществе кардиологов (Hausenloy D.J., et al. // *Cardiovasc. Res.* **2017**. V. 113. No. 6. P. 564-585). У целого ряда известных клинически-эффективных и успешно применяемых в практике препаратов для лечения ССЗ имеется большое количество экспериментально подтвержденных биомишеней, для многих из которых доказана их вовлеченность в механизмы кардиопротекторного действия. Среди таких препаратов наиболее примечательны следующие молекулы биароматического ряда: верапамил, карведилол, ранолазин, небиволол и ивабрадин. В наборе биомишеней этих препаратов имеются следующие: Na⁺-, K⁺- и Ca²⁺-каналы различных типов, α- и β-адренорецепторы, HCN-каналы, σ-рецепторы и ряд других (Mokrov G. V. // *Arch. Pharm.* **2023**. V. 356. No. 9. P. e2300196). Важно отметить, что на сегодняшний день в мире не проводилось систематических исследований по направленному поиску потенциальных лекарственных средств, нацеленных на несколько ключевых биомишеней кардиопротекторов. Имеются примеры работ по конструированию битаргетных соединений. Например, в Сегедском университете (Венгрия) осуществляется разработка соединения SZV-270 без проаритмического побочного действия, сочетающее свойства блокатора hERG- и Nav1.5-каналов. Клинические исследования в качестве средства лечения стенокардий проходит препарат IMB-1018972 (Imbria Pharmaceuticals), сочетающий свойства парциального ингибитора окисления свободных жирных кислот и активатора пируватдегидрогеназы.

Цель и задачи

Цель настоящего диссертационного исследования состояла в создании новых химических соединений – потенциальных лекарственных средств с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью.

Для достижения этой цели решались следующие задачи:

1. Конструирование новых гетероциклических лигандов 18 кДа транслокаторного белка TSPO в качестве соединений с потенциальной психотропной активностью.

2. Разработка методов синтеза сконструированных лигандов TSPO и получение библиотеки соединений новой группы.
3. Изучение связи «структура-анксиолитическая активность» синтезированных веществ. Выявление спектра психотропной активности на примере наиболее активных соединений, выбор лидерных структур. Доказательство вовлеченности TSPO в механизм действия соединений-лидеров.
4. Выявление новых фармакофорных моделей веществ с противосудорожной активностью. Дизайн на их основе оригинальных групп гетероциклических веществ, в том числе, сочетающих потенциальные противосудорожные, антиишемические или ноотропные свойства.
5. Разработка методов синтеза сконструированных соединений с потенциальной противосудорожной активностью и получение библиотек веществ новых групп.
6. Выявление противосудорожной, антиишемической и ноотропной активности в рядах синтезированных веществ. Анализ связей «структура-противосудорожная активность» и отбор наиболее перспективных соединений для дальнейшего развития. Компьютерный и экспериментальный анализ возможных механизмов действия активных молекул.
7. Формулировка и подтверждение новой гипотезы по конструированию потенциальных мультитаргетных кардиотропных средств. Дизайн на её основе новых веществ.
8. Разработка методов синтеза сконструированных потенциальных кардиопротекторов, получение их библиотек.
9. Выявление кардиотропной активности новых соединений с использованием набора моделей, позволяющих подтвердить их мультитаргетность. Изучение связей «структура-активность», отбор лидерной структуры для последующей разработки. Доказательство мультитаргетности механизма действия соединения-лидера.

Научная новизна

Впервые применен комплексный подход к конструированию новых лигандов TSPO, включающий 3D-фармакофорное моделирование, молекулярный докинг и ADMET-оптимизацию (оптимизацию по расчётным параметрам: всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность). Впервые получены фармакологически-пригодные селективные лиганды TSPO, обладающие спектром нейростероид-подобной активности, включая анксиолитическую, антидепрессивную, нейропротекторную и ноотропную. Впервые осуществлен синтез производных 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиразинов с использованием реакции [3+3]-циклоприсоединения пирроларилкетонов с производными 2-азидоакриловой кислоты.

Показана эффективность применения метода фармакофорного моделирования в конструировании соединений с противосудорожной активностью. На основе ряда соединений с антиэпилептическими свойствами и различными механизмами действия выявлено несколько новых моделей: (1) модель, сочетающая фармакофорные элементы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), σ_1 -лигандов, мультитаргетных трициклических антидепрессантов, GAT1-ингибиторов и агонистов ГАМК_A-рецептора; (2) модель, сочетающая элементы АМРА-антагонистов и ряда веществ с антиэпилептической активностью в ряду карбонилосимовых производных; (3) модель на основе структур рацетамов с противосудорожной активностью, включая лиганды SV2A-рецептора; (4) модель на основе производных ГАМК с различными механизмами действия. Впервые получены соединения с противосудорожной активностью в группах производных оксимов бензоилпиридинов, оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она, 4-фенил-2-

оксопирролидин-1-уксусной кислоты, ГАМК-производных кумаринов, 1-тиокумаринов и хинолин-2-онов. Впервые получено производное 4-фенилпирролидона, сочетающее высокую противосудорожную и ноотропную активность в низких дозах (1.0-10 мг/кг). Найдены производные гексагидродибензофуранов, эффективно сочетающие противосудорожную и антиишемическую активность. Для оценки спектров возможных механизмов действия соединений с антиэпилептической активностью применен мультидокинг-анализ, результаты которого были частично подтверждены экспериментально.

Впервые использован метод 3D-фармакофорного моделирования для генерации соответствующих моделей биароматических лигандов ключевых биомишеней кардиопротекторов. Это позволило выявить сходные модели, содержащие по два ароматических фармакофора. С использованием этих данных была выдвинута гипотеза об универсальности биароматического фармакофора в кардиопротекции и мультитаргетности молекул, отвечающих такому строению. Предложенная теория была подтверждена созданием новых биароматических соединений с линейным азаалкановым линкером, в ряду которых была выявлена серия веществ с антиаритмической и антиишемической активностью. Подтвержден мультитаргетный механизм их действия. Впервые выявлены соединения, эффективные в широком наборе различных моделей аритмии и ишемии на грызунах.

Теоретическая и практическая значимость

В работе с использованием различных подходов молекулярного моделирования был получен набор новых структур с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью. При этом осуществлено развитие теоретических представлений о трехмерном фармакофоре лигандов TSPO, состоящем из двух ароматических ядер, акцептора водородной связи и гидрофобной группы, с определенными расстояниями и углами между этими элементами. Выявлены новые фармакофорные модели веществ с противосудорожной активностью. Выдвинута и подтверждена гипотеза универсального биароматического фармакофора для конструирования мультитаргетных кардиопротекторов. Отобран ряд новых молекул-кандидатов для расширенных доклинических исследований и дальнейшего развития в качестве лекарственных средств; имеющие хорошие перспективы по выходу на рынок лекарственных препаратов. Так, в ряду лигандов TSPO с пирроло[1,2-*a*]пиразиновым ядром был создан потенциальный быстрый и безопасный анксиолитик ГМЛ-1, свободный от побочных эффектов бензодиазепинов. В группе бензоилпиридинов было выявлено потенциальное противосудорожное средство ГИЖ-298, эффективное в широком наборе моделей эпилепсий различного типа. Среди производных 4-фенилпирролидона отобрано соединение ГИЖ-290, сочетающее антиэпилептическое и ноотропное действие, а в группе *O*-замещенных оксимов гексагидродибензофуранов выявлено соединение ГИЖ-272, сочетающее противосудорожную, антиишемическую и антигипоксическую активность. В ряду биароматических структур был найден мультитаргетный кардиопротектор АЛМ-802, сочетающий антиаритмическое и антиишемическое действие, эффективный в модели хронической сердечной недостаточности. Для большинства перечисленных потенциальных препаратов проводилась разработка лабораторных регламентов их получения.

По всем практически значимым результатам исследований получены патентные свидетельства (19 патентов, 3 заявки на патенты).

Соединение ГМЛ-1 прошло полный цикл доклинических исследований в рамках Государственного контракта № 14.N08.12.0087 (2016-2018 гг) «Доклинические исследования лекарственного средства – быстродействующего анксиолитика на основе производного

пирроло[1,2-*a*]пиразина, лиганда 18 кДа транслокаторного белка (TSPO)» по Федеральной Целевой Программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

Методология и методы диссертационного исследования

Методология диссертационного исследования включала изучение и анализ ранее опубликованных материалов по мишень- и лиганд-ориентированным подходам к дизайну новых биологически активных соединений. Конструирование новых молекул осуществлялось с использованием теоретических методов молекулярного моделирования и молекулярной оптимизации, включая молекулярный докинг, фармакофорное моделирование и ADMET-оптимизацию. Для получения новых веществ использовались экспериментальные методы тонкого органического синтеза. Для установления структур органических соединений применялись стандартные физико-химические методы анализа, включая ЯМР- и ИК-спектроскопию, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ. Данные биологических *in vitro* и *in vivo* исследований для анализа связей «структура-активность» были получены с использованием адекватных биохимических, клеточных и модельных животных экспериментов.

Положения, выносимые на защиту

- Созданы оригинальные лиганды TSPO на базе пирроло[1,2-*a*]пиразинового скэффолда, обладающие анксиолитической, антидепрессивной, нейропротекторной и ноотропной активностью. Разработаны синтетические методы получения 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиразин-3-карбоксамидов. Фармакологические эффекты новых TSPO-лигандов зависят от взаимодействия с сайтом связывания белка TSPO и от нейростероидогенеза. Отобрано соединение-лидер для последующей разработки в качестве перспективного быстрого безопасного анксиолитика без побочных эффектов; оптимизирован и масштабирован способ его синтеза.
- Получено нескольких групп гетероциклических соединений с противосудорожной активностью с использованием фармакофорного дизайна. Разработаны синтетические методы получения *O*-замещенных оксимов бензоилпиридинов; *O*-замещенных оксимов 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она; ариламидов (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)уксусной кислоты; 4-ГАМК-замещенных 3-нитрокумаринов, 1-тиокумаринов, хиолин-2-онов. Выявлены соединения с антиишемическими и ноотропными свойствами. *In silico* определены возможные биомишени новых соединений, обладающих противосудорожной активностью; некоторые из них подтверждены экспериментально. Отобраны соединения-лидеры в качестве потенциальных средств для лечения эпилепсии, в том числе, обладающие дополнительными ноотропными или антиишемическими эффектами. Оптимизирован и масштабирован способ синтеза соединения-лидера ГИЖ-298.
- Предложена и доказана гипотеза создания потенциальных мультитаргетных кардиотропных средств на основе универсального биароматического фармакофора. Получено нескольких групп биароматических производных ди- и триазаалканов с антиаритмической и антиишемической активностью. Отобрано соединение-лидер с широким спектром кардиопротекторного действия и мультитаргетным механизмом действия для последующей разработки; оптимизирован и масштабирован способ его получения.

Степень достоверности полученных результатов

Достоверность результатов синтетических исследований обеспечена применением адекватных методов физико-химического анализа структур полученных новых органических соединений. Достоверность результатов определения биологической активности синтезированных в диссертационной работе соединений обусловлена выбором релевантных *in vitro* тестов по определению целевых биомишеней и *in vivo* моделей изученных патологических состояний, проведением контрольных экспериментов без введения изучаемых агентов в тестовые системы, статистической обработкой полученных данных с использованием общепринятых критериев достоверности.

Основная часть представленных в работе результатов подвергалась рецензированию и проверке редакционными советами ведущих международных и отечественных журналов, в которых опубликованы материалы диссертационного исследования.

Личный вклад автора

Автором были проведены системный анализ литературных источников по материалам исследования и планирование работы; им осуществлялся мишень- и лиганд-ориентированный дизайн всех представленных в диссертационном исследовании групп соединений. Синтез сконструированных веществ был выполнен либо лично автором, либо под его руководством. Диссертантом обобщены результаты биологических экспериментов и проведен анализ «структура-активность» в исследованных группах соединений. Также автором были опубликованы материалы по теме диссертации.

Апробация работы

Результаты исследований были представлены и докладывались в 2013-2023 гг. в виде устных, приглашённых и стендовых докладов на следующих международных и российских конференциях, симпозиумах и съездах: Первая Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Проблемы разработки новых лекарственных средств» (Москва, 2013), международная конференция «49th International Conference on Medicinal Chemistry RICT 2013» (Франция, Ницца, 2013), международный конгресс «17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology» (ЮАР, Кейптаун, 2014), международная конференция «2nd Russian Conference on Medicinal Chemistry» (Новосибирск, 2015), международная конференция «XXIII National Meeting on Medicinal Chemistry» (Италия, Салерно, 2015), Всероссийская конференция молодых ученых с Международным участием, посвященная 150-летию со дня рождения академика Н.П. Кравкова (Рязань, 2015), 6-я Международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2015), международная конференция «XXIV EFMC International Symposium on Medicinal Chemistry» (Великобритания, Манчестер, 2016), международная конференция «3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry» (Казань, 2017), V съезд фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018), международный конгресс «18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology» (Япония, Киото, 2018), 4-й Российская конференция по медицинской химии «МедХим-Россия 2019» (MedChem-Russia, 2019, Екатеринбург), II научная конференция молодых ученых с международным участием «Актуальные исследования в фармакологии» (Москва, 2021), 5-я Российская конференция по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2022» (MedChem-Russia, 2022, Волгоград), VIII Междисциплинарная конференция «Молекулярные и биологические аспекты химии,

фармацевтики и фармакологии» (МОБИ-ХимФарма, 2023, Санкт-Петербург), международная конференция «XXIX Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery» (BCADD- XXIX, 2023, online), VI съезд фармакологов России «Смена поколений и сохранение традиций. Новые идеи – новые лекарства» (Московская область, 2023).

Публикации

Основные результаты диссертационного исследования изложены в 44 статьях в периодических научных изданиях из списка ВАК, из которых 40 статей в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus; 19 патентах РФ на изобретение и в 30 тезисах устных и стендовых докладов на конференциях, симпозиумах и съездах российского и международного уровней.

Источники финансирования

Выносимые на защиту результаты получены при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) по проектам №№ 18-015-00244-А, 17-04-00861-А; Министерства образования и науки России по государственному контракту № 14.N08.12.0087 в рамках Федеральной Целевой Программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»; Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий». В проекте РФФИ № 18-015-00244-А автор выполнял функции руководителя проекта, в остальных проектах – функции ответственного исполнителя.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 421 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка используемой литературы. Диссертация иллюстрирована 34 таблицами и 124 рисунками. Библиографический указатель содержит 611 источников, из которых 91 отечественных и 520 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор

Обзор литературы представлен в первой главе диссертации и включает в себя четыре раздела. Первый раздел посвящен анализу существующих подходов к конструированию потенциальных лекарственных средств в современной медицинской химии. Во втором разделе приводится описание строения и функций TSPO, существующие подходы к конструированию его лигандов и их биологическая активность. Третий раздел посвящен рассмотрению основных классов противосудорожных соединений и предполагаемых механизмов их действия, подходов к конструированию новых соединений с противосудорожной активностью, прежде всего, фармакофорного подхода. В четвертом разделе анализируются литературные источники, посвященные созданию кардиопротекторных средств, соответствующих обобщенной фармакофорной модели биароматических соединений.

Экспериментальная часть

Экспериментальная часть представлена в третьей главе диссертации и включает в себя описание методов, использованных в настоящей работе.

Обсуждение результатов

1. Направленный дизайн и синтез оригинальных лигандов TSPO, изучение связи структуры и активности в их ряду

Современная стратегия фармакологической регуляции белка TSPO рассматривается как научная основа для создания анксиолитических средств, обладающих существенным превосходством над бензодиазепиновыми транквилизаторами, действие которых сопровождается седацией, миорелаксацией и побочными эффектами в виде атаксии, нарушений памяти, синдрома отмены и зависимости.

TSPO – белок-переносчик массой 18 кДа с пятью трансмембранными доменами, который локализуется на внешней митохондриальной мембране стероидпродуцирующих клеток нервной системы. Основной функцией TSPO является транспорт холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий, что является лимитирующей стадией в биосинтезе нейростероидов. Нейростероиды являются эндогенными положительными аллостерическими модуляторами ГАМК_A-рецептора, который играет важнейшую роль в патофизиологии расстройств нервной системы. Эти молекулы имеют собственный сайт связывания на ГАМК_A-рецепторе, отличный от бензодиазепинового (схема 1).

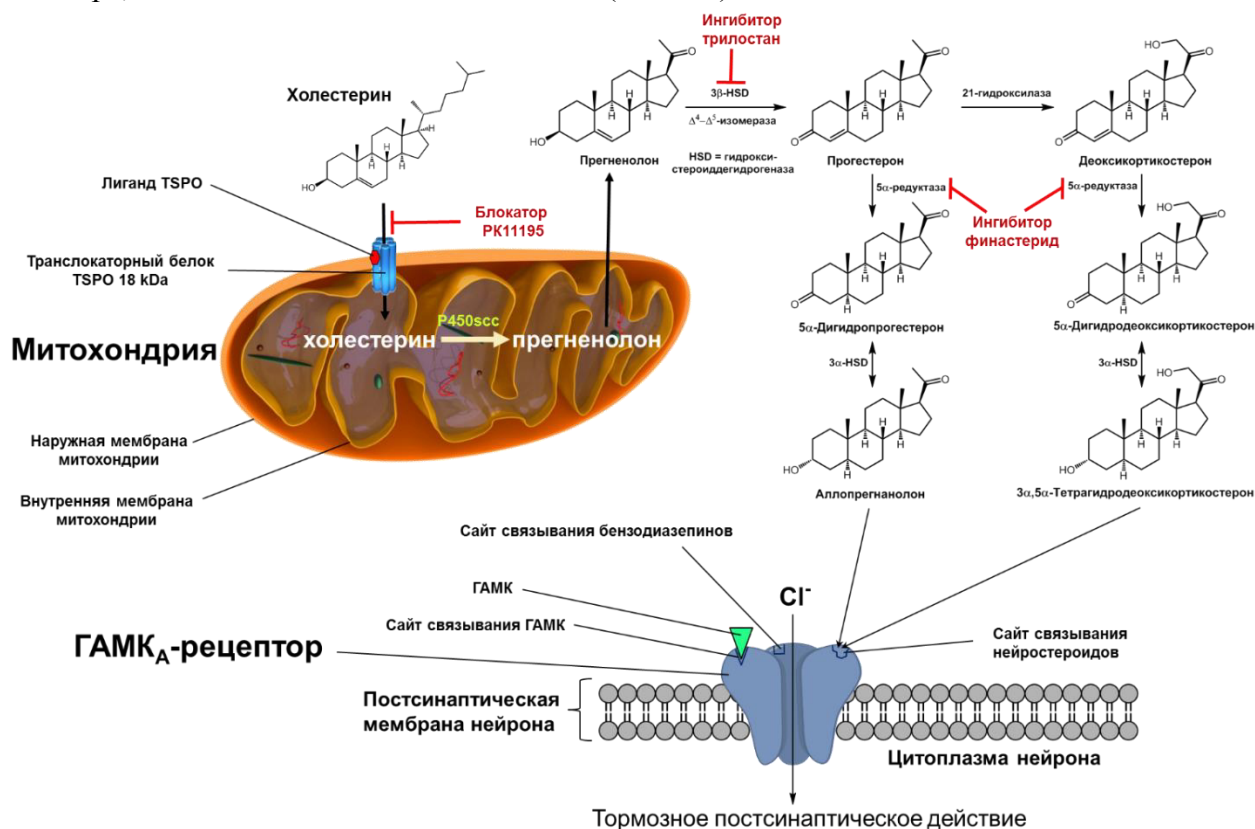


Схема 1. Механизм нейростероидогенеза и тормозного действия нейростероидов, опосредованных модуляцией TSPO его лигандами.

Модулируя действие ГАМК_A-рецептора, нейростероиды вызывают быстрые анксиолитические и другие нейропсихотропные эффекты без побочного действия. Так, было показано, что аллопрегнанолон обладает анксиолитическим и антидепрессивным действием, нейропротективной и прокогнитивной активностью. Так как аллопрегнанолон и другие эндогенные нейростероиды имеют очень короткое время жизни в биологических средах, их непосредственное применение в клинике затруднено. В то же время, использование физиологического потенциала нейростероидных гормонов может быть достигнуто путем

модуляции рецептора TSPO при помощи его лигандов. Таким образом, лиганды TSPO могут являться эффективными анксиолитическими средствами, обладающими существенным превосходством по профилю безопасности над бензодиазепиновыми транквилизаторами и сочетающимися дополнительные положительные психотропные эффекты.

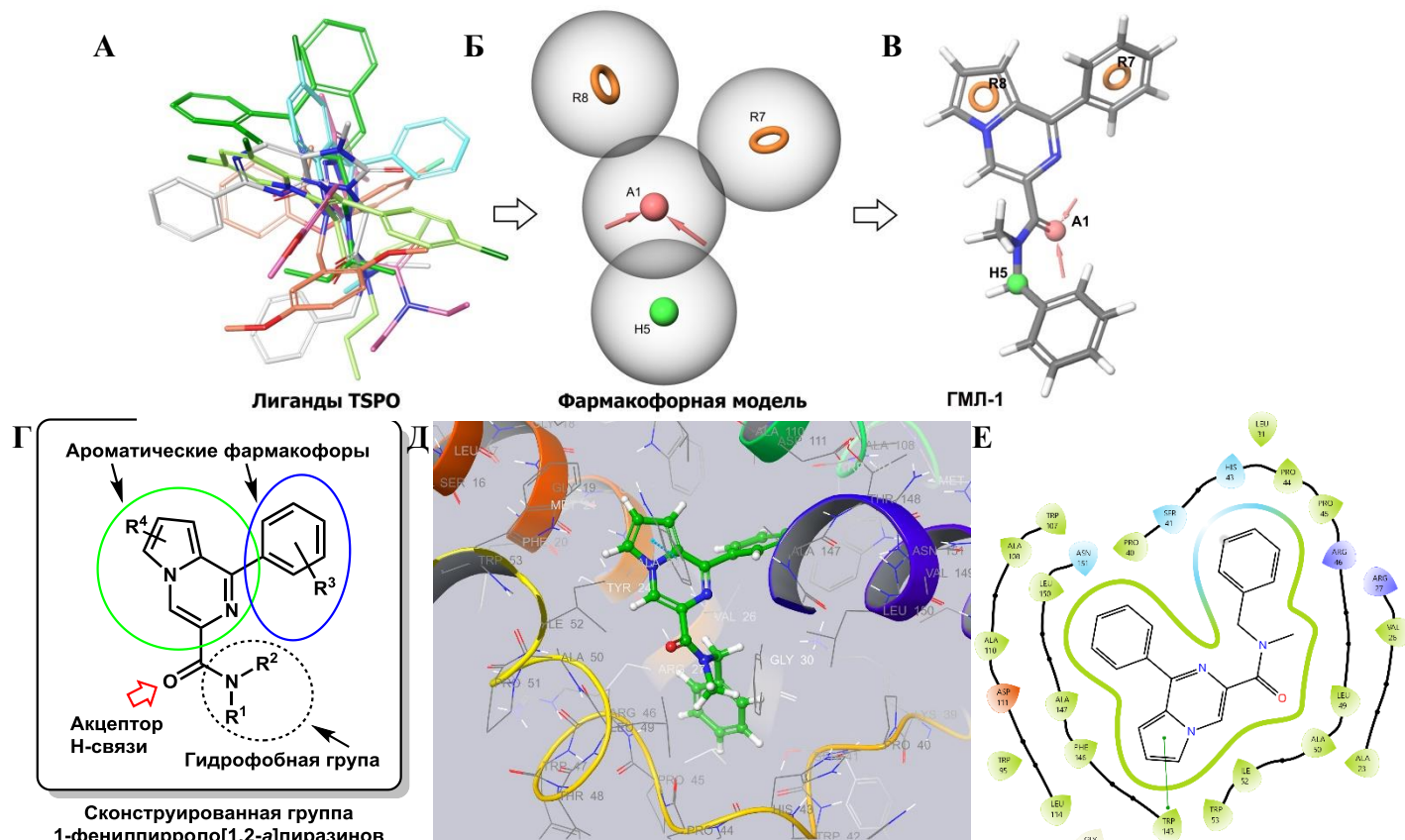


Схема 2. Дизайн новых лигандов TSPO (пояснения в тексте).

Нами конструирование новой группы потенциальных лигандов TSPO осуществлялось в несколько этапов на базе пирроло[1,2-а]пиперазинового гетероциклического ядра, которое было выбрано на основании данных о низкой токсичности его производных. В первую очередь с использованием 12 наиболее аффинных известных лигандов TSPO (схема 2А) в программе Phase Schrödinger была сгенерирована 3D-фармакофорная модель (схема 2Б), в которой присутствовало два ароматических фармакофора (оранжевые кольца R7 и R8), акцептор водородной связи (розовая сфера A1) и гидрофобная группа (зеленая сфера H5). Полученная модель полностью соответствует и уточняет классическую 2D-модель лигандов TSPO, предложенную Bourguignon и Wermuth (схема 2Г). На основе указанных моделей нами была предложена группа 1-арилпирроло[1,2-а]пиперазин-3-карбоксамидов **1.1**, в которой присутствуют необходимые для TSPO-лигандов фармакофорные элементы (на схеме 2В – пример соответствия молекулы ГМЛ-1 3D-фармакофорной модели). Всего было сгенерировано более 200 молекул группы **1.1** для дальнейшего анализа. Вторым этапом отбора являлась оценка расчетных характеристик взаимодействия «лиганд-рецептор» («docking score» (DS)) соединений, определенных с использованием метода молекулярного докинга (Glide, Schrödinger) и доступной 3D-структуры TSPO (PDB ID: 2MGY) (на схемах 2Д и 2Е – пример докинга соединения ГМЛ-1). При этом отбирались молекулы, обладающие значениями DS не более -7 (около 40 соединений группы **1.1**). Последним фильтром являлся благоприятный профиль расчетных ADMET-показателей, рассчитанных с использованием программ QikProp Schrödinger и ADMETlab 2.0. В этом случае основными критериями отбора являлись

достаточная липофильность соединений (LogP 3.7–6.5), достаточный уровень проницаемости гематоэнцефалического барьера (LogBB -1.3 – 0.1), соответствие «правилу 5» Липинского и «правилу 3» Йоргенсена, отсутствие расчетной токсичности. По результатам анализа ADMET-характеристик было отобрано около 30 финальных соединений.

Синтез сконструированных веществ **1.1** осуществлялся двумя путями в соответствии со схемой 3. В обоих случаях ключевой стадией была реакция [3+3]-циклоприсоединения производных 2-азидоакриловой кислоты (амидов **1.2** в первом варианте или эфира **1.3** во втором) к пирроларилкетонам (**1.4**), протекающая в присутствии карбоната цезия. Следует отметить, что данная реакция для пирроларилкетонов (**1.4**) была проведена нами впервые. Целевые пирроло[1,2-а]пиазины **1.1** образуются сразу в случае использования в этой реакции амидов **1.2**. Во втором варианте взаимодействие пирроларилкетонов (**1.4**) с эфиром 2-азидоакриловой кислоты (**1.3**) приводит к образованию эфиров кислот **1.5**, которые без выделения гидролизуются действием щелочи в сами кислоты **1.5**. При взаимодействии кислот **1.5** с аминами **1.6** в присутствии дициклогексилкарбодиимида и 1-гидроксибензотриазола образуются конечные амиды **1.1**. Промежуточные 2-азидоакриламиды **1.2**, использованные в первой схеме, были синтезированы в три стадии из акрилоилхлорида **1.7**. Сначала его реакцией с аминами **1.6** были получены соответствующие амиды **1.8**, которые затем бромировали в дибромиды **1.9**. Последние под действием избытка азид натрия превращали в 2-азидоакриламиды **1.2**. Аналогично промежуточный эфир 2-азидоакриловой кислоты (**1.3**), использованный во второй схеме синтеза, получали реакцией эфира дибромпропановой кислоты **1.10** с азидом натрия. *O*-галоген-производные пирролфенилкетона **1.4** получали реакцией Гриньяра из пиррола и хлорангидридов галогенбензойных кислот. Сопоставление двух разработанных схем синтеза показало, что первая из них позволяет получать конечные соединения **1.1** с большим общим выходом (50-60% против ~25%), в то время как вторая схема более удобна в плане получения различных амидов на последней стадии.

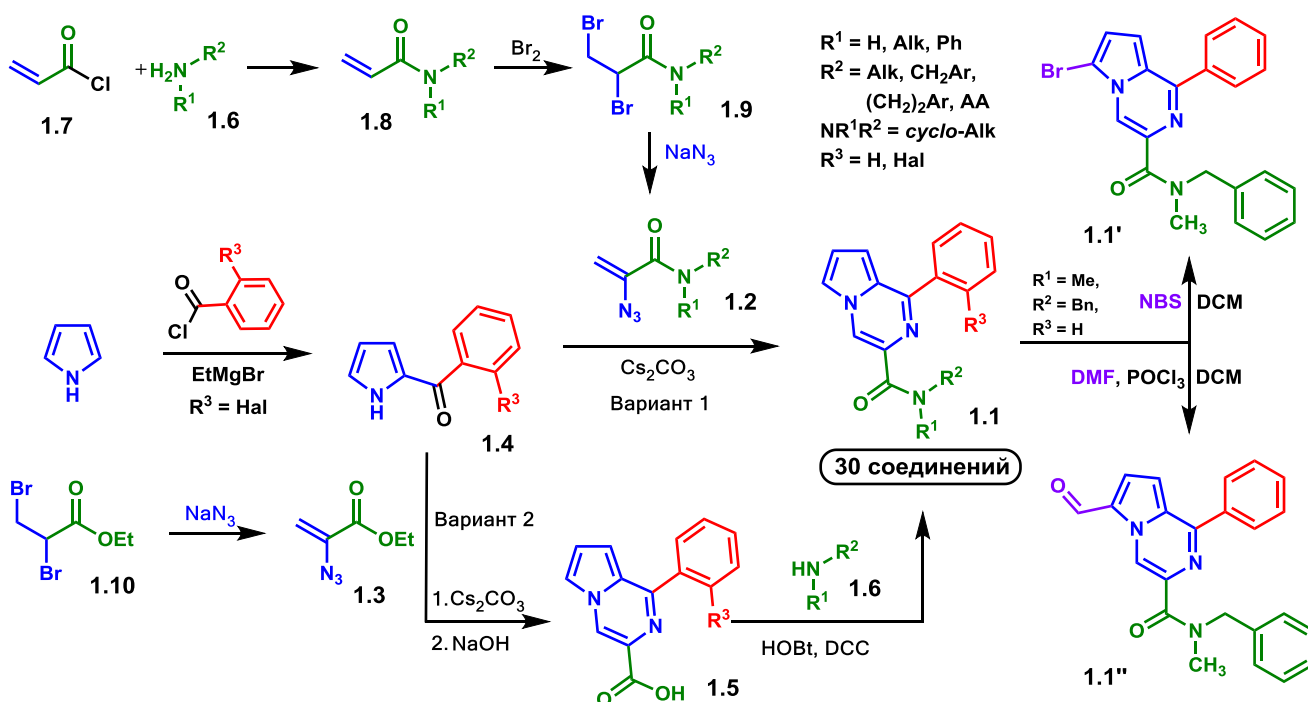


Схема 3. Синтез лигандов *TSPO* в ряду производных пирроло[1,2-а]пиазина (см. табл. 1)

С использованием указанных схем была получена библиотека из 30 соединений, в которых была широко проварьирована группа NR^1R^2 . В качестве аминов для этой группы

использовались алкиламины, арилалкиламины, анилины, биароматические амины, алкоксиарилалкиламины, диалкиламиноалкиламины, циклические насыщенные амины и различные аминокислоты и их производные. Соединение **1.1'** было получено при бромировании ГМЛ-1 ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{Bn}$, $R^3 = \text{H}$) бромсукцинимидом в дихлорметане. Альдегид-содержащее производное **1.1''** синтезировали формилированием ГМЛ-1 по Вильсмейеру-Хааку действием оксихлорида фосфора и диметилформамида.

Полученные соединения анализировались прежде всего на наличие анксиолитической активности *in vivo* при внутрибрюшинном (в/б) введении в условиях эмоционально-стрессового воздействия¹. Для этого использовались тесты «открытое поле» (мыши линии Balb/c) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) (мыши ICR) (таблица 1). По результатам этого исследования были выявлены активные молекулы, не уступавшие по своей активности в дозах 0.05-5.0 мг/кг препарату сравнения диазепаму (1 мг/кг). Также были определены следующие общие закономерности: (1) в амидной группе предпочтительнее использование объемных и липофильных заместителей, обеспечивающих высокие расчетные значения LogP и LogBB; (2) результаты молекулярного докинга имеют хорошую корреляцию с *in vivo* активностью: активные молекулы имеют наилучшие значения расчетных характеристик взаимодействия «лиганд-рецептор».

Для SAR-анализа полученные вещества были разделены на 4 подгруппы: (1) *N*-арилалкильные; (2) *N,N*-диалкильные; (3) *N*-фенильные и (4) аминокислотные производные (схема 4). В целом первые три группы веществ оказались более эффективными, чем четвертая. В группах 1 и 2 более активными были молекулы, не содержащие заместителей в фенильном заместителе при пиразиновом кольце. В качестве заместителя R^1 в группе 1 предпочтительно было использование метильной группы, а в качестве второго заместителя при амидном атоме азота – бензильной или бензгидрильной группы. Удлинение цепи, связывающей атом азота с фенильным кольцом, или введение в него алкокси-заместителей приводило к исчезновению анксиолитического действия. Введение в 5-ое положение пиррольного кольца электроноакцепторных групп (атом брома, альдегидная группа) приводит к сохранению активности соответствующих молекул.

В группе 2 также предпочтительным было использование третичных амидов, в которых один заместитель являлся метильной или пропильной группой, а второй – неразветвленной пропильной или бутильной группой; также активным было соединение с циклическим гексаметиленминовым фрагментом. Среди фенильных производных группы 3 лучшую активность проявляло соединение с бензильным заместителем, также эффективны были метильное и этильное производное, но при удлинении алкильной цепи до бутильной активность пропадала. Наконец, в группе 4 анксиолитическим действием обладали лишь производные фенилаланина, причем незамещенная кислота была эффективнее, чем ее эфир.

¹ Выявление анксиолитической и антидепрессивной активности соединений выполнялось совместно с д.м.н. М.А. Ярковой (отдел фармакогенетики ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»)

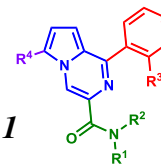


Таблица 1. Анксиолитическая активность производных пирроло[1,2-а]пиридина 1.1

Шифр	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	DS	LogP	LogBB	Активность в тесте ОП (мг/кг)	Активность в тесте ПКЛ (мг/кг)
ГМЛ-1	Me	Bn	H	H	-9.622	5.074	-0.086	акт.: 0.1-1.0; т.: 5.0	акт.: 0.1-1.0; неакт.: 5.0
ГМЛ-2	Me	<i>n</i> -Bu	Cl	H	-9.016	4.792	-0.020	акт.: 0.5; т.: 1.0 неакт.: 0.1; 5.0	н.и.
ГМЛ-3	Me	<i>n</i> -Bu	H	H	-8.282	4.508	-0.109	акт.: 0.1-0.5; т.: 1.0-5.0	акт.: 0.1-1.0; неакт.: 5.0
ГМЛ-4	Me	<i>n</i> -Bu	F	H	-9.057	4.707	-0.062	неакт.: 0.5-1.0; акт.: 5.0-10.0	н.и.
ГМЛ-5	Me	<i>n</i> -Bu	Br	H	-8.949	4.939	-0.030	неакт.: 0.1-5.0	н.и.
ГМЛ-6	Me	<i>sec</i> -Bu	H	H	-8.253	4.345	0.070	неакт.: 0.1-5.0	н.и.
ГМЛ-7	H	Bn	H	H	-9.590	4.877	-0.220	неакт.: 0.1-5.0	н.и.
ГМЛ-8	H	Me	H	H	-8.147	3.189	-0.182	неакт.: 0.1-0.5; т.: 1.0-5.0	н.и.
ГМЛ-11	Ph	Bn	H	H	-10.215	4.707	-0.062	акт.: 0.05-0.1; неакт.: 0.5-1.0	неакт.: 0.1-0.5; акт.: 1.0-5.0
ГМЛ-12	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	H	H	-8.999	4.826	-0.223	акт.: 0.1-1.0; т.: 5.0	акт.: 0.1-5.0
ГМЛ-21	Ph	Me	H	H	-7.223	4.764	-0.008	акт.: 0.05-1.0; неакт.: 5.0	н.и.
ГМЛ-22	Ph	Et	H	H	-7.105	4.961	-0.021	акт.: 0.1-1.0; неакт.: 5.0	н.и.
ГМЛ-23	Ph	<i>n</i> -Bu	H	H	-8.397	5.391	-0.083	неакт.: 0.1-0.5; 5.0; т.: 1.0	н.и.
ГМЛ-24	Ph	H	H	H	-9.085	4.597	-0.153	т.: 0.1-1.0; неакт.: 5.0	н.и.
ГМЛ-101	Et	Bn	H	H	-10.144	5.433	-0.045	акт.: 1.0; т.: 0.1; 0.5; 5.0	н.и.
ГМЛ-102	CHPh ₂	H	H	H	-9.551	6.506	-0.209	акт.: 0.1-1.0; т.: 5.0	акт.: 0.1-5.0
ГМЛ-103	Bn	Bn	H	H	-9.278	5.993	-0.112	неакт.: 0.1-5.0	н.и.
ГМЛ-104	(CH ₂) ₂ Ph (OMe) _{2-3,4}	H	H	H	-9.404	5.032	-0.222	т.: 0.1-5.0	н.и.
ГМЛ-105	CH ₂ Ph (OMe) _{3-3,4,5}	H	H	H	-9.391	4.786	-0.335	т.: 0.1-1.0; неакт.: 5.0	н.и.
ГМЛ-106	<i>L</i> -Phe-OMe	H	H	H	-10,208	5.163	-0.676	неакт.: 0.1; т.: 0.5; акт.: 1.0-5.0	н.и.
ГМЛ-107	-(CH ₂) ₇ -	H	H	H	-9.193	4.398	0.096	н.и.	акт.: 0.1; т.: 0.5-5.0
ГМЛ-108	<i>L</i> -Glu-OEt	H	H	H	-9.125	4.310	-1.027	н.и.	неакт.: 0.1-5.0
ГМЛ-109	<i>L</i> -Asp-OEt	H	H	H	-9.603	4.001	-1.325	н.и.	неакт.: 0.1; 0.5; 5.0 отр. акт.: 1.0
ГМЛ-110	<i>L</i> -Ala-OMe	H	H	H	-8.726	3.689	-0.751	н.и.	неакт.: 0.1-5.0
ГМЛ-111	<i>L</i> -Trp-OEt	H	H	H	-8.083	5.743	-0.954	н.и.	неакт.: 0.1-5.0 отр. акт.: 0.5
ГМЛ-112	<i>D</i> -Tyr-OEt	H	H	H	-10.119	4.874	-1.240	н.и.	неакт.: 0.1; 0.5; 5.0 отр. акт.: 1.0
ГМЛ-113	<i>L</i> -Phe-OH	H	H	H	-10.095	5.126	-1.043	н.и.	неакт.: 0.1; акт.: 0.5-5.0
ГМЛ-114	Me	Bn	H	Br	-8.702	5.636	0.178	н.и.	неакт.: 0.1-0.5; акт.: 1.0-5.0
ГМЛ-115	Me	Bn	H	CHO	-9.163	4.012	-0.949	н.и.	неакт.: 0.1; акт.: 0.5-1.0; т.: 5.0
Диазепам								акт.: 1.0	акт.: 1.0

Примечания. DS (Docking score) – характеристика энергии связывания «лиганд–рецептор» в молекулярном докинге; LogP – показатель липофильности на разделе фаз октанол/вода; LogBB – уровень проникновения веществ через гематоэнцефалический барьер. ОП – тест «открытое поле»; ПКЛ – тест «приподнятый крестообразный лабиринт». Активность представлена следующим образом: «акт.» - статистически достоверно активные дозы; «т.» - дозы, при которых наблюдалась тенденция к активности; «неакт.» - неактивные дозы; «отр. акт.» - дозы, при которых наблюдался отрицательный эффект. Дозы указаны в мг/кг. Достоверно активными считались дозы соединений, показавшими эффекты со значимостью отличий от контрольной группы $p \leq 0.05$ согласно критерию Манна-Уитни Шаг изучения доз (максимальный разброс): 0.05; 0.1; 0.5; 1.0; 5.0; 10.0 мг/кг

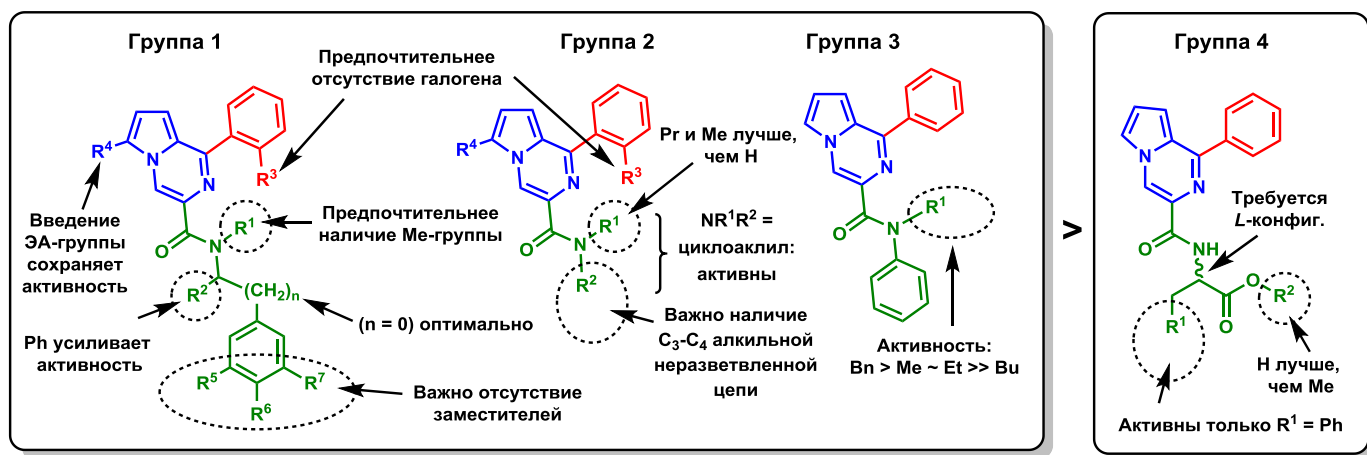


Схема 4. SAR-анализ в ряду производных пирроло[1,2-а]пиперазина

Соединениями-лидерами в ряду производных пирроло[1,2-а]пиперазина оказались ГМЛ-1, ГМЛ-3, ГМЛ-11, ГМЛ-102 и ГМЛ-113 (активны в интервале доз 0.1-5.0 мг/кг). Эти

Соединение	Активность в тесте «подвешивание за хвост»
ГМЛ-1	т.: 0.1-5.0
ГМЛ-3	неакт.: 0.1 акт.: 0.5-5.0
ГМЛ-11	т.: 0.5; 2.5 акт.: 1.0 неакт.: 5.0
ГМЛ-12	т.: 1.0-5.0 неакт.: 10.0
ГМЛ-102	т.: 0.5-2.5 акт.: 5.0
ГМЛ-113	т.: 0.5; 2.5-5.0 акт.: 1.0
ГМЛ-114	неакт.: 1.0-5.0
Амитриптилин	акт.: 7.0-10.0
Диазепам	неакт.: 1.0

Таблица 2. Антидепрессивная активность производных пирроло[1,2-а]пиперазина 1.1

при субхроническом в/б введении (5 дней) в дозе 0.5 мг/кг. Установлено, что в этих условиях оба вещества ГМЛ-1 и ГМЛ-3 статистически значимо уменьшали время неподвижности мышей в 2.5 раза по сравнению с контрольной группой. Антидепрессивный эффект соединений оказался сопоставимым с активностью препарата сравнения амитриптилина (7 мг/кг).

Для соединения ГМЛ-1 была исследована ноотропная активность в тесте «распознавание нового объекта»¹. Установлено, что ГМЛ-1 в дозах 0.05-0.5 мг/кг при в/б введении статистически значимо противодействовал скополаминовой амнезии в этом тесте на беспородных крысах-самцах, увеличивая коэффициента дискриминации почти до контрольных значений. Наличие ноотропного эффекта у ГМЛ-1 выгодно отличает этот препарат от бензодиазепиновых транквилизаторов, так как для последних известно их

вещества далее анализировались на наличие антидепрессивной активности в тесте «подвешивание за хвост» (мыши CD-1, в/б введение). В этом тесте лидером оказалось соединение ГМЛ-3, которое в дозах 0.5-5.0 мг/кг при однократном введении обладало антидепрессивным эффектом, сходным по выраженности с эффектом препарата сравнения амитриптилина (7 мг/кг) (таблица 2). Кроме того, в условиях эксперимента, отрицательный контроль – анксиолитик диазепам, использовавшийся для демонстрации отсутствия влияния анксиолитического эффекта на антидепрессивный, как и предполагалось, не снижал время неподвижности.

Для соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 также была исследована антидепрессивная активность

¹ Исследования выполнены в соавторстве с к.б.н. П.Ю. Повариной (отдел химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»)

негативное влияние на память. В модели окислительного стресса соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в интервалах концентраций 10^{-6} – 10^{-9} М достоверно увеличивало жизнеспособность гиппокампальных клеток мышей линии НТ-22, что свидетельствует об их нейропротекторных свойствах.

На основании проведенных исследований в качестве наиболее перспективных соединений для дальнейшего развития в качестве потенциальных лекарственных средств были отобраны ГМЛ-1 и ГМЛ-3.

Доказательство TSPO-механизма действия ГМЛ-1 и ГМЛ-3

Для получения доказательства вовлеченности рецептора TSPO в реализацию биологической активности ГМЛ-1 и ГМЛ-3, нами были проведены эксперименты по изучению влияния блокатора TSPO – соединения РК11195, а также ингибиторов ферментов, участвующих в каскаде биосинтеза нейростероидов, на анксиолитическое и антидепрессивное действие ГМЛ-1 и ГМЛ-3¹. В исследовании были использованы трилостан, являющийся ингибитором фермента 3β -HSD (3β -гидроксистероиддегидрогеназа), и финастерид, ингибирующий фермент 5α -редуктазу (см. схему 1).

В первом эксперименте соединение ГМЛ-1 в дозе 0.5 мг/кг и соединение ГМЛ-3 в дозе 0.1 мг/кг вызывали выраженный анксиолитический эффект у мышей CD-1 в тесте ПКЛ. РК11195 в дозе 10.0 мг/кг блокировал этот эффект ГМЛ-1 и ГМЛ-3, что отражалось в уменьшении времени нахождения животных в открытых рукавах лабиринта. При этом анксиолитический эффект диазепама (1.0 мг/кг) не изменялся под воздействием РК11195. В тесте подвешивание за хвост предварительное введение блокатора РК11195 также значительно препятствовало антидепрессивному эффекту препарата ГМЛ-3 в дозе 0.5 мг/кг, увеличивая время неподвижности животных почти до контрольных значений.

В эксперименте с ингибиторами нейростероидогенеза аналогично ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в дозах 0.5 мг/кг обладали ярко выраженным анксиолитическим действием в тесте ПКЛ. Трилостан и финастерид в дозах 10 мг/кг, сами по себе не проявляющие каких-либо эффектов в сравнении с контролем, полностью блокировали анксиолитическое действие соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3, изменяя все основные показатели теста ПКЛ до контрольных значений. В свою очередь в аналогичных условиях трилостан и финастерид никак не влияли на анксиолитическую активность диазепама, что выражалось в сохранении всех показателей теста ПКЛ на уровне эффектов диазепама без введения ингибиторов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о вовлеченности рецептора TSPO и нейростероидов в механизм анксиолитической и антидепрессивной активности лигандов ГМЛ-1 и ГМЛ-3.

Методом радиолигандных исследований установлено, что ГМЛ-1 и ГМЛ-3 обладают высоким сродством к TSPO ($K_i = 52$ и 530 нМ, соответственно)². Также было установлено, что ГМЛ-1 не обладает сродством к бензодиазепиновому сайту ГАМК_A-рецептора ($K_i > 10$ мкМ)¹, что свидетельствует о его высокой селективности к TSPO.

В рамках Госпрограммы Фарма 2020 (ГК № 14.N08.12.0087, 2016-2018 гг) проведен полный цикл доклинических исследований соединения ГМЛ-1 в качестве потенциального быстрого анксиолитика в профильных подразделениях ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». В результате этих

¹ Исследования выполнены в соавторстве с д.м.н. М.А. Ярковой (отдел фармакогенетики ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий")

² Радиолигандные исследования выполнены в компании Cerer Eurofins Panlab (Франция)

исследований была создана готовая лекарственная форма (ГЛФ) ГМЛ-1 в виде таблеток. Были разработаны необходимые лабораторные регламенты на производство как фармацевтической субстанции, так и готовой лекарственной формы ГМЛ-1; подтверждена специфическая анксиолитическая активность активной фармацевтической субстанции (АФС) и ГЛФ ГМЛ-1 в широком наборе моделей; проведены необходимые токсикологические и фармакокинетические исследования. Важно отметить, что для ГМЛ-1 было доказано отсутствие характерных для бензодиазепиновых транквилизаторов серьезных побочных эффектов, таких как синдром отмены и зависимость.

Таким образом, созданный фармакологический препарат ГМЛ-1 является высокоактивным безопасным анксиолитическим средством быстрого действия без нежелательных побочных эффектов и обладающий дополнительными антидепрессивными, ноотропными и нейропротекторными свойствами. В случае успешного прохождения ГМЛ-1 клинических исследований, он может стать хорошей альтернативой бензодиазепиновым транквилизаторам на рынке фармацевтических средств.

2. Конструирование и синтез гетероциклических соединений с противосудорожной активностью

2.1. Производные оксимов бензоилпиридинов и гексагидродибензофуранона

Анализ литературных источников позволил установить, что в группе СИОЗС, известных в качестве антидепрессивных средств, имеется отдельная когорта соединений, обладающих противосудорожными эффектами, например, зимелидин и флуоксетин. Анализ структур соединений с такими свойствами позволил выявить сходство их фармакофорного строения, которое описывается моделью F1 (схема 5).

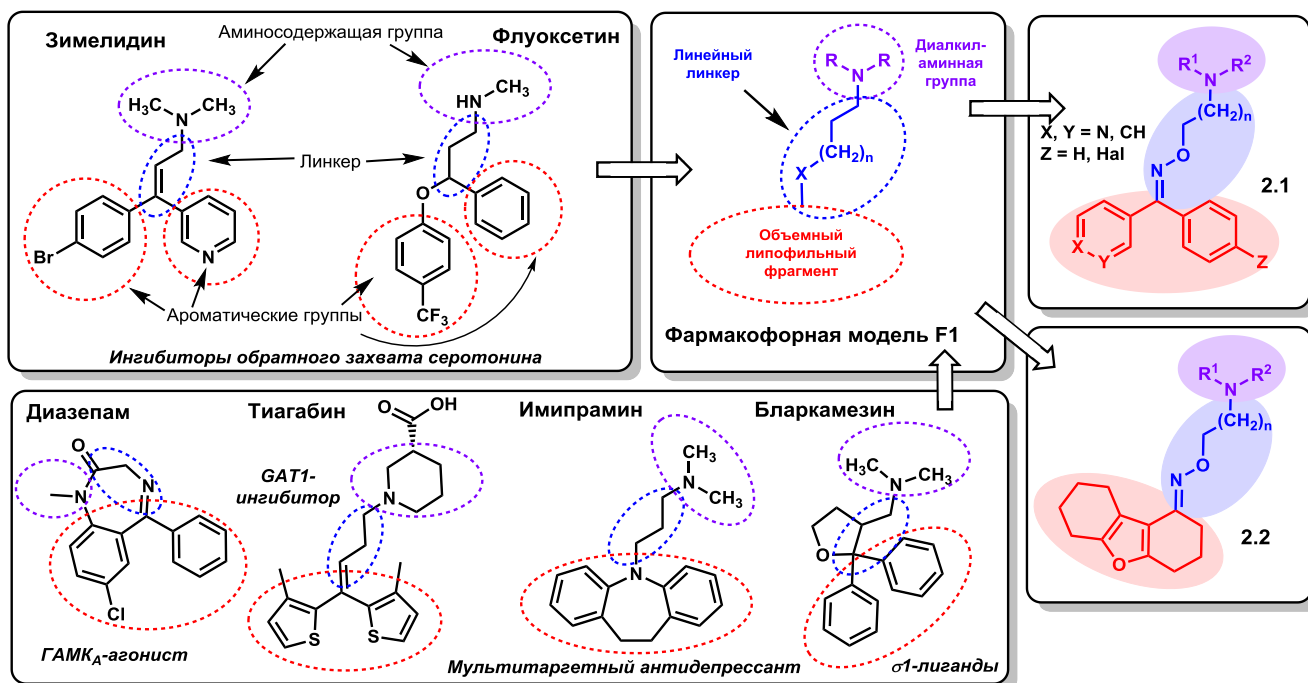


Схема 5. Лиганд-ориентированный дизайн аминокальковых производных оксима бензоилпиридинов 2.1 и гексагидродибензофуранона 2.2

В этой модели присутствует *N*-алкил-содержащая аминогруппа, связанная линейным линкером с объемным липофильным фрагментом, чаще всего, содержащим две ароматические группы. Мы предположили, что противосудорожная активность некоторых СИОЗС

обусловлена именно таким фармакофорным строением. Модели F1 также соответствуют некоторые другие соединения с противосудорожной активностью и различными механизмами действия: $\sigma 1$ -лиганды (например, бларкамезин); мультитаргетные трициклические антидепрессанты (например, имипрамин); GAT1-ингибиторы (например, тиагабин); агонисты ГАМК_A-рецептора (например, диазепам). В соответствии с моделью F1 нами были предложены две группы соединений: производные оксима бензоилпиридинов **2.1** и гексагидродибензофуранона **2.2**. В обеих группах использован диалкиламинный фармакофор и линейный линкер с оксимной группой. В качестве объемного липофильного фрагмента в соединениях **2.1** использовались 3- и 4-бензоилпиридины, а в структурах **2.2** – гексагидродибензофуран.

На основе SAR-анализа среди соединений с противосудорожной активностью из литературы нами была выявлена еще одна фармакофорная модель (F2), в которой объемные и небольшие липофильные группы связаны карбонил-оксимовым линкером (схема 6). Сходное фармакофорное строение имеет антагонист AMPA-рецепторов противосудорожный препарат перампанел, а также соединение Sahu-4g с антиэпилептическими свойствами.

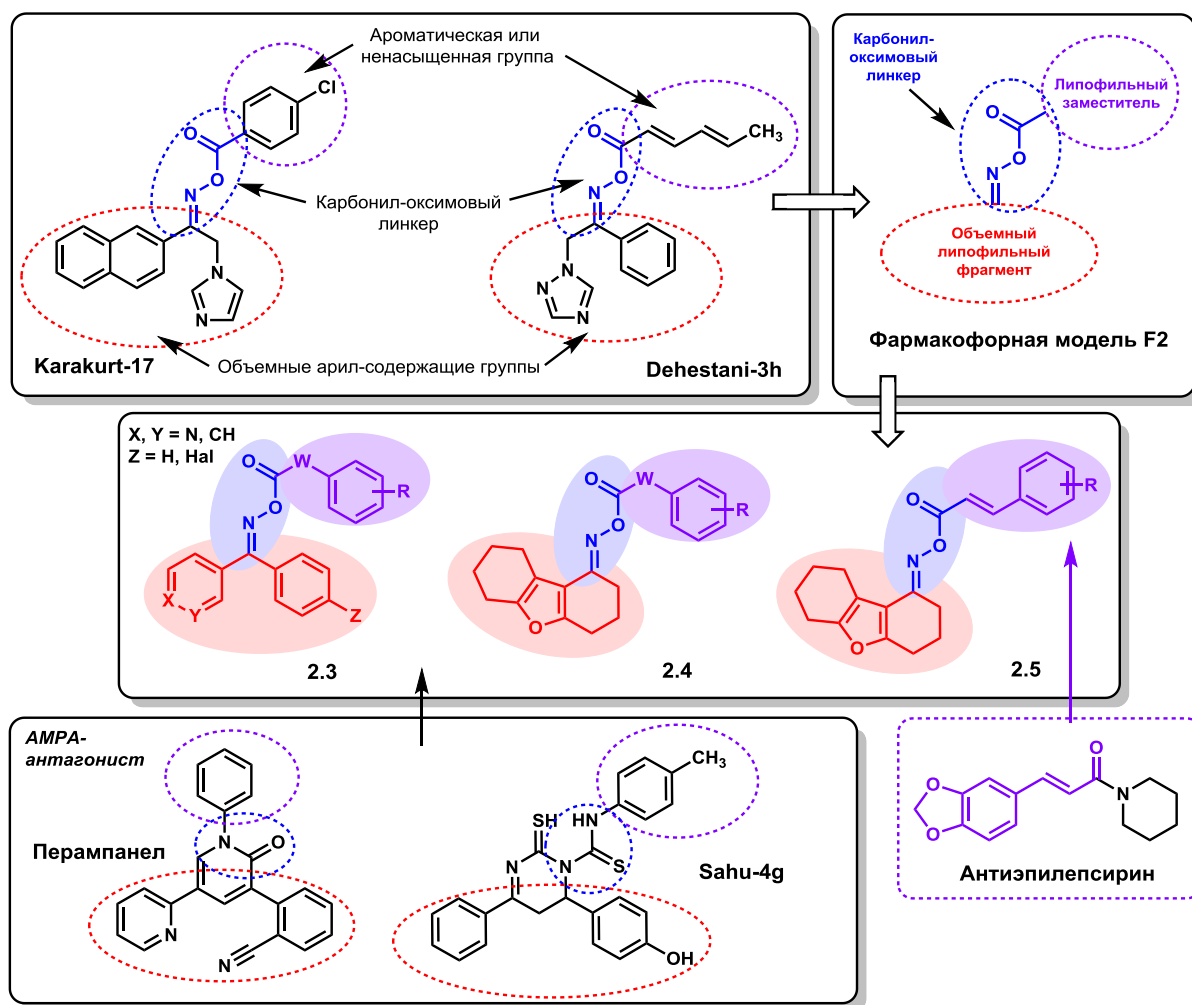


Схема 6. Лиганд-ориентированный дизайн арилкарбонильных производных оксима бензоилпиридинов **2.3** и гексагидродибензофуранона **2.4** и **2.5**

В рамках модели F2 нами были предложены группы **2.3-2.5** с использованием вышеуказанных бензоилпиридиновых и гексагидродибензофуранонового скэффолдов. Посредством карбонил-оксимового линкера они связаны с фенилсодержащими группами, прежде всего, арилоильными (**2.3** и **2.4**) или циннамоильными (**2.5**). Фармакофор коричной

кислоты использовался исходя из обширных данных о его использовании в соединениях с противосудорожной активностью (например, препарат антиэпилепсирин).

Синтез производных бензоилпиридинов осуществлялся в соответствии со схемой 7. На первой стадии получали оксимы бензоилпиридинов **2.6** реакцией соответствующих кетонов **2.7** с гидроксиламином. При взаимодействии оксимов **2.6** с диалкиламиноалкилгалогенидами в условиях реакции нуклеофильного замещения образовывались соединения **2.1**, которые выделяли в виде водорастворимых оксалатов. В реакциях оксимов **2.6** с хлорангидридами бензойных и фенил-содержащих кислот в присутствии триэтиламина получали соответствующие продукты **2.3**.

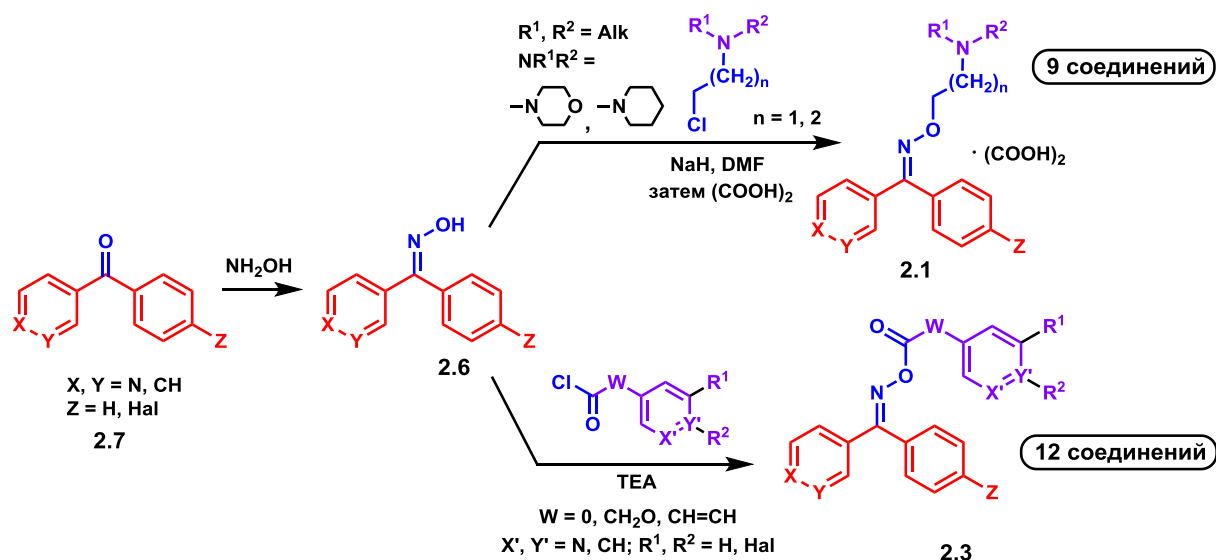


Схема 7. Синтез производных оксима бензоилпиридинов **2.1** и **2.3**

Производные гексагидродибензофуранона **2.2**, **2.4** и **2.5** синтезировались по аналогичным схемам (схема 8) исходя из оксима гексагидродибензофуранона **2.8**. Соответствующий кетон **2.9** получали взаимодействием 1,3-циклогександиона с 2-хлорциклогексаноном в основных условиях.

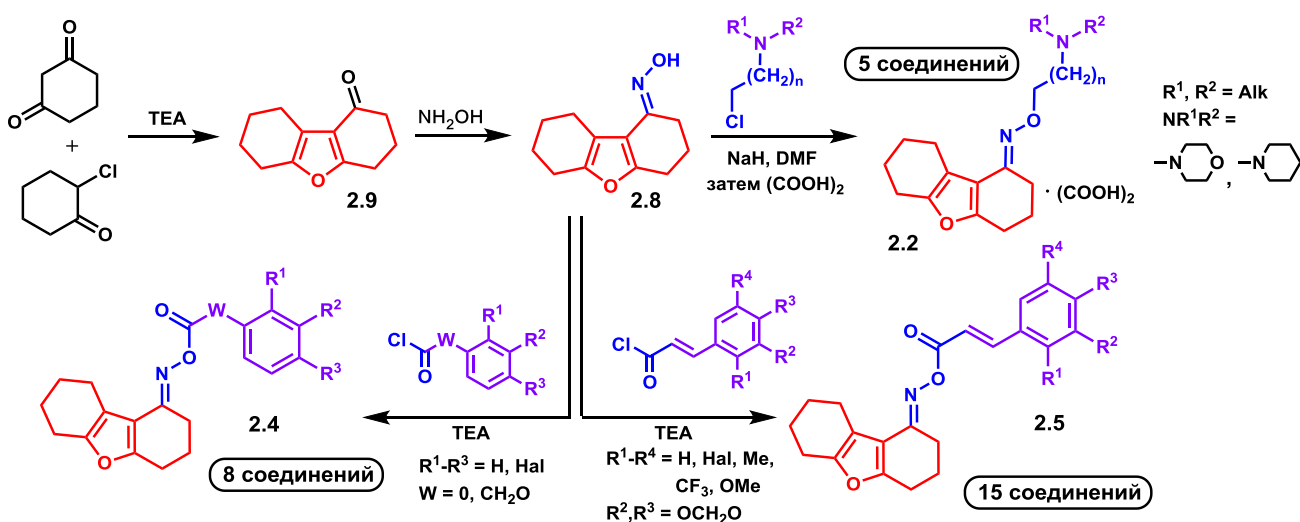


Схема 8. Синтез производных оксима гексагидродибензофуранона **2.2**, **2.4** и **2.5**.

Выявление противосудорожной активности в рядах синтезированных соединений **2.1-2.5** осуществлялся с использованием методики максимального электрошока (МЭШ) и теста антагонизма с коразолом (АК) у крыс и мышей (дозы 0.5-150 мг/кг в/б) (таблицы 3-6)¹. Методика МЭШ моделирует первично-генерализованные судороги - так называемые «большие» судорожные припадки; в тесте АК моделируются первично-генерализованные судороги при так называемых «малых» судорожных припадках. Установлено, что во всех исследованных группах имеются соединения, значимо уменьшавшие число животных с тонической экстензией и увеличивали количество выживших животных по сравнению с контролем в тесте с МЭШ, а в некоторых группах имелись соединения, значимо увеличивавшие латентный период возникновения первого судорожного приступа и защищавшие животных от гибели в тесте АК.

Анализ SAR в ряду диалкиламиноалкильных производных оксимов бензоилпиридинов **2.1** (схема 9, таблица 3) позволил выявить следующие закономерности: (1) соединения имеют сходную активность как в тесте с МЭШ, так и в тесте АК; (2) более активными являются молекулы, содержащие в качестве аминоалкильного компонента морфолиновую группу; (3) структуры как с этиленовым, так и с пропиленовым линкером, связывающим оксимную и амино-группы, имеют сходную активность; (4) положение атома азота в пиридиновом гетероцикле (3-е и 4-ое положения) не оказывает существенного влияния на противосудорожное действие веществ; (5) более активными являются соединения без заместителей в фенильном кольце, или *n*-хлор замещенные, которые эффективнее, чем *n*-фтор-замещенные.

В группе арилоильных производных оксимов бензоилпиридинов **2.3** SAR-анализ привел к следующим выводам (схема 10, таблица 3): (1) соединения активны в большей степени в тесте МЭШ в сравнении с АК-тестом; (2) более активными были молекулы, содержащие в качестве ароматической группы при карбонильном фрагменте 3,4-дихлорфенильную, 3- или 4-пиридины; (3) производные 4-бензоилпиридина обладали большим противосудорожным действием, чем 3-бензоилпиридина; (4) соединения с атомом галогена в фенильном кольце были менее активными, чем незамещенные структуры; (5) роль фрагмента **W** не однозначна.

SAR-анализ в ряду диалкиламиноалкильных производных оксима гексагидродибензофуранона **2.2** позволил установить следующее (схема 11, таблица 4): (1) вещества были активными только в тесте с МЭШ (2) в качестве диалкиламинной группы предпочтительнее использование диэтиламинной группы; (3) активными были только вещества с этиленовым мостиком, связывающим оксимный атом кислорода с аминогруппой.

¹ Выявление противосудорожной активности всех соединений в данном исследовании выполнялось совместно с отделом психофармакологии ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" под руководством проф., д.б.н. Т.А. Ворониной

Таблица 3. Противосудорожная активность оксимов бензоилпиридинов 2.1 и 2.3

Соединения 2.1	X	Y	Z	n	NR ¹ R ²	Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГИЖ-298	N	H	H	1		т.: 0.5-10 акт.: 20-150	акт.: 20-100
ГИЖ-164	N	H	H	1	N(CH ₃) ₂	т.: 50-100	т.: 12.5-50
ГИЖ-162	N	H	H	2	N(CH ₃) ₂	т.: 1-3 акт.: 5-40	неакт.: 12.5 т.: 25 акт.: 50
ГИЖ-301	H	N	Cl	1		т.: 2.5-10 акт.: 100-150	т.: 5 акт.: 100
ГИЖ-313	H	N	Cl	1		неакт.: 12.5 т.: 25, 50	неакт.: 12.5-50
ГИЖ-252	H	N	Cl	1	N(CH ₃) ₂	акт.: 1.5-3 т.: 6,25-12.5	акт.: 6-12.5 т.: 20
ГИЖ-292	H	N	F	1		неакт.: 5 т.: 10 акт.: 20-40	неакт.: 12.5 т.: 20
ГИЖ-179	H	N	F	1	N(CH ₃) ₂	-	т.: 10-20
Соединения 2.3	X	Y	Z			Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГИЖ-267	N	H	H			т.: 5-10 акт.: 20-40	т.: 5-20
ГИЖ-323	N	H	H			т.: 5-20 акт.: 60	неакт.: 5 т.: 20
ГИЖ-325	N	H	H			неакт.: 5, 50 т.: 20	акт.: 12.5-50
ГИЖ-309	H	N	Cl			т.: 12.5-50	неакт.: 10, 50 т.: 25
ГИЖ-311	H	N	Cl			т.: 0.5-50	неакт.: 12.5 т.: 25-50
ГИЖ-277	H	N	F			т.: 0.12-30	неакт.: 0.12-5 т.: 25-100
ГИЖ-275	H	N	F			т.: 5-20	неакт.: 5
Вальпроевая кислота						акт.: 100	акт.: 100

Примечания. Активность представлена следующим образом: «акт.» - статистически достоверно активные дозы; «т.» - дозы, при которых наблюдалась тенденция к активности; «неакт.» - неактивные дозы. Дозы указаны в мг/кг. Достоверно активными считались дозы соединений, показавшими эффекты со значимостью отличий от контрольной группы $p \leq 0.05$ согласно критерию Манна-Уитни/точному критерию Фишера/ критерию Ньюмена-Кейлса/ критерию Стьюдента/ тесту Данна

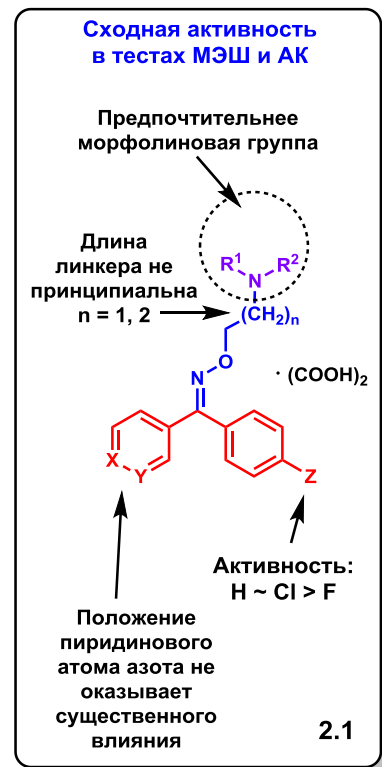


Схема 9. SAR-анализ в ряду производных оксимов бензоилпиридинов 2.1

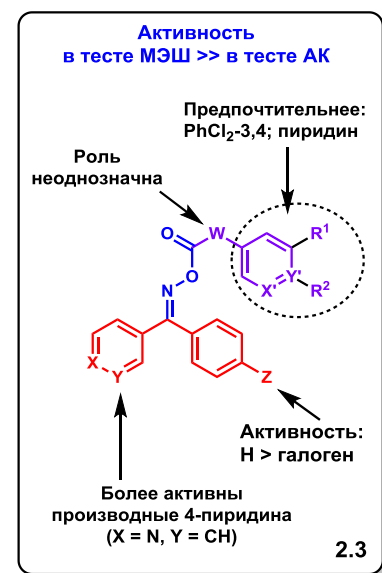


Схема 10. SAR-анализ в ряду производных оксимов бензоилпиридинов 2.3

Таблица 4. Противосудорожная активность производных оксима гексагидродибензофуранона 2.2

Соединения 2.2	n	NR ¹ R ²	Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГИЖ-343	1		т.: 5 акт.: 60	т.: 20-60
ГИЖ-344	2		неакт.: 5 т.: 50-100	т.: 25-50 неакт.: 100
ГИЖ-345	1	N(CH ₃) ₂	т.: 5-50 акт.: 100	неакт.: 25-100
ГИЖ-346	2	N(CH ₃) ₂	неакт.: 20 т.: 60	неакт.: 20-60
ГИЖ-347	1	N(C ₂ H ₅) ₂	неакт.: 20 акт.: 60	неакт.: 20-60
Вальпроевая кислота			акт.: 150-200	акт.: 150-200
Примечания аналогичны таковым таблицы 3				

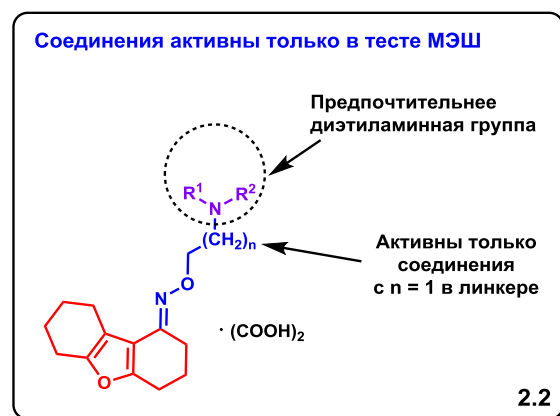


Схема 11. SAR-анализ в ряду производных оксима гексагидродибензофуранона 2.2

Среди арилоильных производных оксима гексагидродибензофуранона 2.4 было установлено, что (схема 12, таблица 5): (1) подобно арилоильным производным оксимов бензоилпиридинов 2.3 соединения 2.4 проявляли активность в большей степени в тесте с МЭШ; (2) более активными были вещества, содержащие атом галогена в *n*-положении, или два атома галогенов в *n*- и *m*-положениях, причем хлор-производные были активнее фтор-производных; (3) соединение, содержащее в качестве фрагмента W этеновый мостик, было активным.

В группе циннамоильных производных оксима гексагидродибензофуранона 2.5 активность исследовалась лишь в тесте МЭШ (схема 13, таблица 6). В этом случае активность была выявлена преимущественно в соединениях с *n*-заместителем в фенильном кольце, причем *n*-хлор производное было более активным, чем *n*-фтор и *n*-трифторметил-производные, а соединения с *n*-бром-группой было не активным. Также активными были вещества с 3,4-диметокси- и *o*-хлорциннамоильной группой.

Для соединений ряда арилоильных производных оксима гексагидродибензофуранона 2.4 с использованием прогностической программы PASS была продемонстрирована высокая вероятность наличия антиишемической и церебральной активности и низкая вероятность ее отсутствия, в связи с чем для веществ этой группы проводилось выявление антигипоксической активности на модели нормобарической гипоксии (мыши, дозы 10-60 мг/кг в/б) и противоишемической активности на модели ишемического инсульта (крысы, доза 10 мг/кг, 7-14 суток)¹. В результате исследований активность была обнаружена у двух соединений – 3,4-дихлорфенильного производного ГИЖ-276 и незамещенного циннамоильного производного ГИЖ-272. Вещество ГИЖ-272 было отобрано для дальнейшего развития в качестве средства, сочетающего противосудорожную и антиишемическую активность.

¹ Исследование антиишемической и антигипоксической активности выполнено совместно с отделом психофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» под руководством проф., д.б.н. Т.А. Ворониной

Таблица 5. Противосудорожная активность производных оксима гексагидродибензофуранона 2.4

Соединения 2.4		Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГИЖ-276		неакт.: 5 т.: 10 акт.: 20-100	неакт.: 5-40
ГИЖ-272		т.: 10 акт.: 20 неакт.: 40	неакт.: 20 т.: 40
ГИЖ-327		неакт.: 5-20 акт.: 30 т.: 40-60	т.: 10-30
ГИЖ-332		неакт.: 10 т.: 20 акт.: 40	акт.: 20 неакт.: 40
ГИЖ-338		т.: 20 неакт.: 40	Не изучалось
ГИЖ-310		т.: 5-50	неакт.: 20-40
ГИЖ-328		неакт.: 10 т.: 40 акт.: 60	неакт.: 10, 60 т.: 40
ГИЖ-333		неакт.: 2.5-40	неакт.: 10, 40 т.: 20
Мексидол		т.: 100 акт.: 200	22

Примечания аналогичны таковым таблицы 3

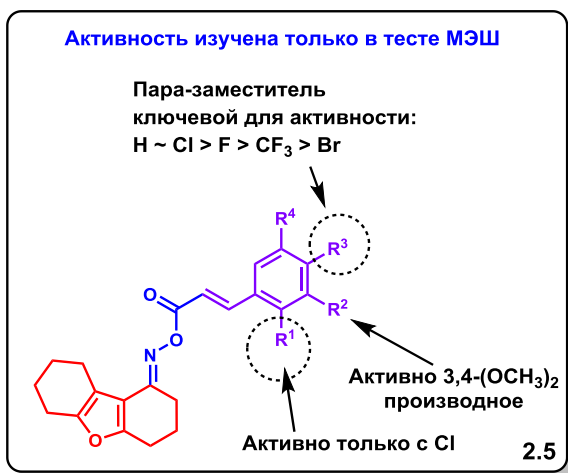


Схема 13. SAR-анализ в ряду производных оксима гексагидродибензофуранона 2.5

В соответствии с тем, что в лиганд-ориентированном дизайне предложенных нами соединений использовались молекулы различных классов, в том числе, обладающие мультитаргетными свойствами, для оценки возможных механизмов действия новых активных веществ с использованием программы Glide Schrödinger было проведено исследование по анализу эффективности их лиганд-рецепторного взаимодействия в отношении серии

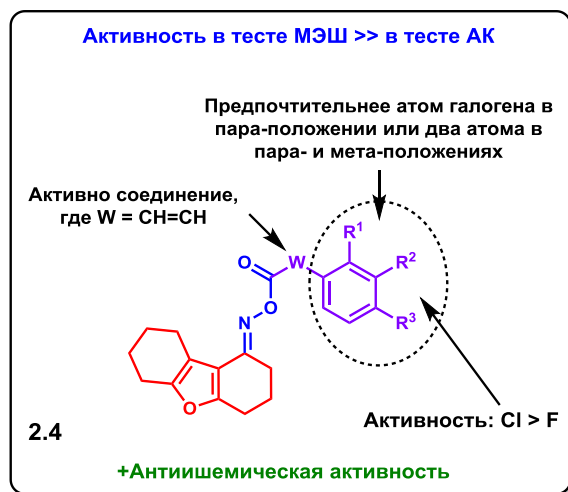


Схема 12. SAR-анализ в ряду производных оксима гексагидродибензофуранона 2.4

Таблица 6. Противосудорожная активность производных оксима гексагидродибензофуранона 2.5

Соединения 2.5	R ¹ -R ⁴	Активность в тесте МЭШ
ГИЖ-348	4-Cl	акт.: 10-30 т.: 60
ГИЖ-351	2-Cl	акт.: 10 т.: 30-60
ГИЖ-352	3,4-дихлор	т.: 10-60
MBS-4	4-F	т.: 10, 60 акт.: 30
MBS-7	2-F	неакт.: 10-30
MBS-8	3-F	неакт.: 10-30
MBS-9	3-Cl	неакт.: 5-30
MBS-28	4-Br	т.: 10-30
MBS-30	3,4-диметокси	т.: 5, 20 акт.: 10
SD-16	3,4-метилендиокси	неакт.: 10 т.: 30
SD-17	4-Me	неакт.: 5-50
SD-18	4-MeO	неакт.: 5-20
SD-19	3,4,5-триметокси	неакт.: 10-30 т.: 60
SD-20	4-CF ₃	т.: 10, 60 акт.: 30
Вальпроевая кислота		акт.: 200

Примечания аналогичны таковым таблицы 3

биологических мишеней противосудорожных препаратов: кальциевых (Cav1.2 и Cav3.1), натриевых (Nav1.7) и калиевых (Kv7.2) ионных каналов; ГАМК_A-рецептора; ГАМК-транспортера (GAT-1); AMPA- и NMDA-рецепторов; серотониновых рецепторов (5-HT_{2A} и 5-HT_{2B}); мускаринового рецептора (M2); дофаминового рецептора (D2); синаптического везикулярного белка (SV2A); σ 1-рецептора и внеклеточной киназе (ERK2). Докинг проводился в сайты связывания соединений, обладающих противосудорожной активностью. Для контроля расчетов в исследовании были использованы известные высокоаффинные лиганды выбранных мишеней. Результаты мультидокингового исследования кратко представлены в таблице 7.

Таблица 7. Мультидокинговый анализ активных соединений из групп 2.2-2.10

Мишень	PDB ID	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.10	2.14-2.16	Эталонный лиганд
Cav1.2	5KMH	-	+	-	+	+	++	+	Верапамил
Cav3.1	6KZP	+	+	-	+	+	+	-	Уликсакалтамид
Nav1.7	5EK0	-	+	-	-	-	++	-	Ранолазин
Kv7.2	7CR2	--	-	--	+	+	+	+	Ретигабин
ГАМК _A	6D6U	+	-	+	+	+	++	+	Флумазенил
GAT-1	7Y7Z	-	-	-	-	-	+	+	Тиагабин
AMPA	5L1F	+	+	+	-	+	+	+	Перампанел
NMDA	7SAC	-	-	-	-	++	+	-	S(+)-кетамин
5-HT _{2A}	6A93	+	--	+	+	+	+	-	Флуоксетин
5-HT _{2B}	6DRY	+	+	+	-	+	+	-	Флуоксетин
M2	5ZK8	+	-	-	--	-	++	+	Флуоксетин
D2	6CM4	+	-	-	-	-	+	-	Рisperидон
SV2A	AF_Q7L0J3 ¹	-	+	--	--	--	-	+	Бриварацетам
σ 1	6DK0	++	+	-	-	-	-	-	Галоперидол
ERK2	1WZY	+	-	+	-	-	-	+	pp ²

¹Структура взята в базе данных AlphaFold. ²PP = 1-аллил-5-(2-фенилпиразоло[1.5-a]пиридин-3-ил)-1H-пиразоло[3,4-c]пиридазин-3-амин. «++» - наиболее высокие значения DS; «+» - высокие значения DS; «-» - низкие значения DS; «--» - худшие значения DS

Для активных производных *O*-2-(диалкиламиноалкил)оксимов бензоилпиридинов **2.1** среди более вероятных биомишеней оказались следующие: Cav3.1-каналы, AMPA-рецептор, серотониновые 5-HT₂-рецепторы, M2- и D2-рецепторы, ERK2-киназа и σ 1-рецептор, а также ГАМК_A-рецептор. Для *O*-(аминоалкил)оксимов гексагидродибензофуранона **2.2** лучшие значения DS были получены в отношении кальциевых каналов, натриевого канала, AMPA-, 5-HT_{2B}- и σ 1-рецептора. Интересно отметить, что именно в этой группе оказалось соединение ГИЖ-345, единственное среди исследованной серии, показавшее высокую теоретическую аффинность к везикулярному белку SV2A. Наиболее вероятными биомишенями *O*-(арилоил)оксимов бензоилпиридинов **2.3** оказались натриевые и калиевые каналы, ГАМК-транспортер, ГАМК_A-, AMPA-, 5-HT₂-рецепторы и ERK2-киназа. В группе *O*-(арилоил)оксимов гексагидродибензофуранона **2.4** был выявлен следующий наиболее вероятный набор биомишеней: кальциевые каналы, калиевый канал, ГАМК_A-рецептор, ГАМК-транспортер и 5-HT_{2A}-рецептор. Сходный набор теоретических биомишеней был получен для *O*-(циннамоил)оксимов гексагидродибензофуранона **2.5**. При этом для них также наблюдалось достаточно высокие значения DS к AMPA-, NMDA- и 5-HT_{2B}-рецепторам. Помимо сведений о возможных биомишенях новых молекул полученные данные являются подтверждением гипотезы мультитаргетности соединений с противосудорожной активностью.

Анализ и сопоставление связей «структура-противосудорожная активность» позволили выбрать из групп **2.1-2.5** в качестве соединения-лидера морфолин-содержащее производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298. Это вещество изучалось далее в рамках расширенных доклинических исследований в профильных подразделениях ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Противосудорожная активность ГИЖ-298 была подтверждена в широком наборе моделей эпилепсии; проводятся исследования его фармакокинетики и токсикологии; осуществляется разработка пероральной ГЛФ. Для получения АФС ГИЖ-298 разработан лабораторный регламент.

Анализ механизмов противосудорожного действия ГИЖ-298 позволил установить следующее¹. (1) В ряде *ex vivo* экспериментов показана вовлеченность дофаминэргической системы в действие ГИЖ-298. Так, это соединение противодействовало уменьшению количества дофаминовых D2-рецепторов, ассоциированных с МЭШ, и увеличивало количество сайтов связывания лигандов дофаминовых D2-рецепторов у мышей без МЭШ. Также ГИЖ-298 (60 мг/кг, в/б) препятствовало увеличению функциональной активности дофаминэргической системы в стриатуме, а также снижению содержания норадреналина в той же структуре. (2) Об участии серотонинэргической системы в эффектах ГИЖ-298 свидетельствует увеличение концентрации основного метаболита серотонина – 5-оксииндолилуксусной кислоты в гиппокампе и гипоталамусе на фоне введения этого вещества. (3) ГИЖ-298 подавлял фосфорилирование киназы ERK1/2 в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y в терапевтических концентрациях. (4) Радиолигандным методом установлено, что ГИЖ-298 обладает лигандными свойствами к σ 1-рецептору (IC_{50} 1 мкМ). Таким образом, нами были получены прямые и косвенные подтверждения вовлеченности ряда биомишений, определенных в мультидокинговых исследованиях для ГИЖ-298.

2.2. Производные 4-фенилпирролидона

Среди производных пирролидона известны соединения, обладающие выраженной противосудорожной активностью (леветирацетам, бриварацетам, селетрацетам). Нами конструирование новых пирролидон-содержащих соединений осуществлялось при помощи лиганд-ориентированного подхода, при котором были использованы структуры известных препаратов, относящихся к классу рацетамов (схема 14). В ходе дизайна нами было учтено два наблюдения: (1) введение фенильного заместителя в пирролидоновый цикл молекулы пиррацетама приводило к появлению противосудорожной активности у соответствующего препарата фенотропила с сохранением ноотропного действия; (2) введение диметилфенильной группы в амидную группу пиррацетама также приводило к наличию антиэпилептического действия у нефирацетама с основным ноотропным эффектом. На основании этих наблюдений нами была выдвинута гипотеза о том, что введение двух липофильных, прежде всего, ароматических фармакофоров и в пирролидоновый цикл, и в амидный фрагмент пиррацетама приведет к усилению противосудорожного эффекта. При этом предполагалось полное или частичное сохранение ноотропной активности соответствующих молекул. Такой дизайн

¹ Радиоизотопные исследования выполнены в лаборатории радиоизотопных исследований (руководитель д.м.н., проф. Г.И. Ковалев); отделе фармакологической генетики (руководитель академик С.Б. Середенин) ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и в компании Eurofins Discovery (Франция). *Ex vivo* эксперименты и нейрохимические исследования выполнены в отделе психофармакологии (руководитель проф., д.б.н. Т.А. Воронина), лаборатории радиоизотопных исследований (руководитель д.м.н., проф. Г.И. Ковалев) и лаборатории нейрохимии (руководитель к.м.н. В.С. Кудрин) ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»; лаборатории молекулярных механизмов биологической адаптации Института молекулярной биологии имени Энгельгарта.

привел к созданию фармакофорной модели F3, в которой базовая структура рацетамов имеет два липофильных фармакофора: в 4-ом положении пирролидинового цикла и при амидном атоме азота боковой цепи. В сконструированной модели F3 также четко прослеживаются фармакофорные компоненты препарата лакосамид. На базе фармакофорной модели F3 нами была предложена группа соответствующих анилидов (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)уксусной кислоты **2.10**. Стоит отметить, что предложенная группа имеет полное соответствие оценочной фармакофорной модели антиэпилептических препаратов Пандея: в структуре имеется два ароматических фармакофора (HBS и HHS), донор водородной связи (HBD) и группа с неподеленной парой электронов (EPD).

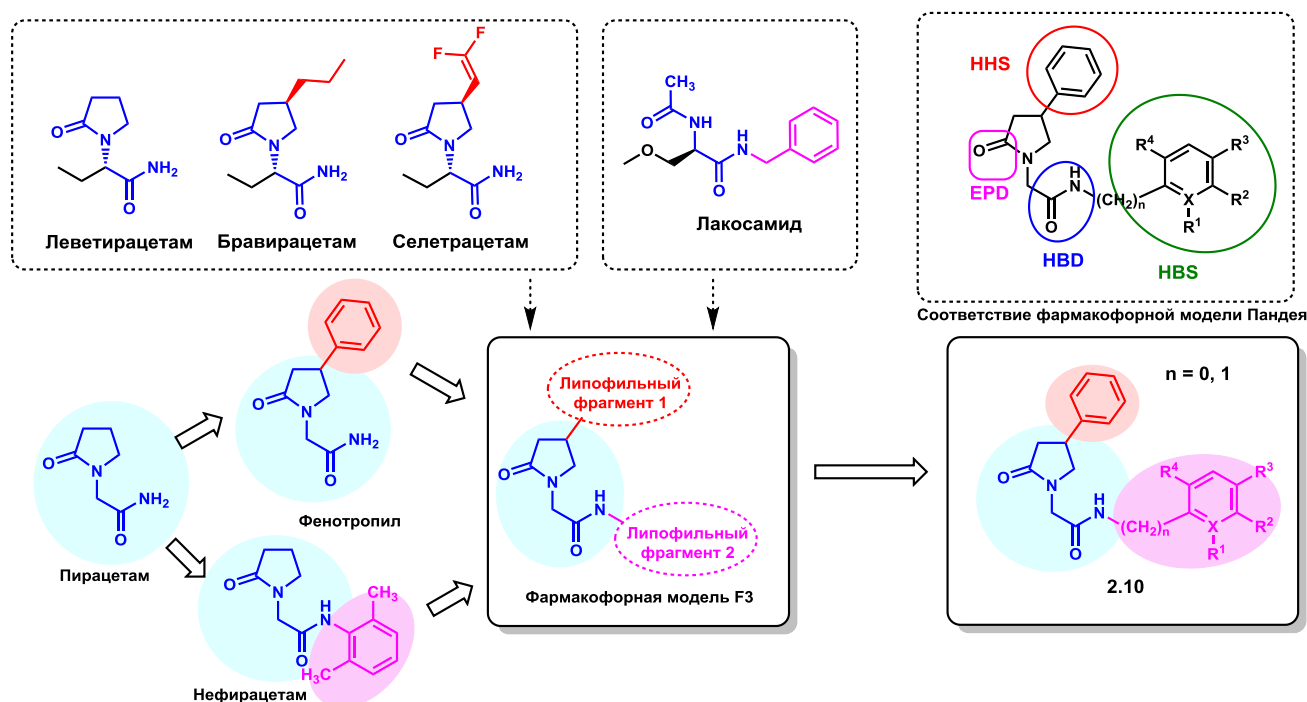


Схема 14. Лиганд-ориентированный дизайн производных 4-фенилпирролидона **2.10**.

Синтез сконструированных веществ **2.10** осуществлялся на базе 4-фенилпирролидона **2.11** (схема 15). При его взаимодействии с этиловым эфиром бромуксусной кислоты в присутствии гидрида натрия получали этиловый эфир 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты **2.12**, который затем гидролизовали в соответствующую кислоту **2.13** действием щелочи. На последней стадии кислоту **4** вводили во взаимодействие с фенил-содержащими аминами в присутствии триэтиламина и конденсирующего агента – изобутилхлорформиата, что приводило к образованию целевых амидов **2.10**.

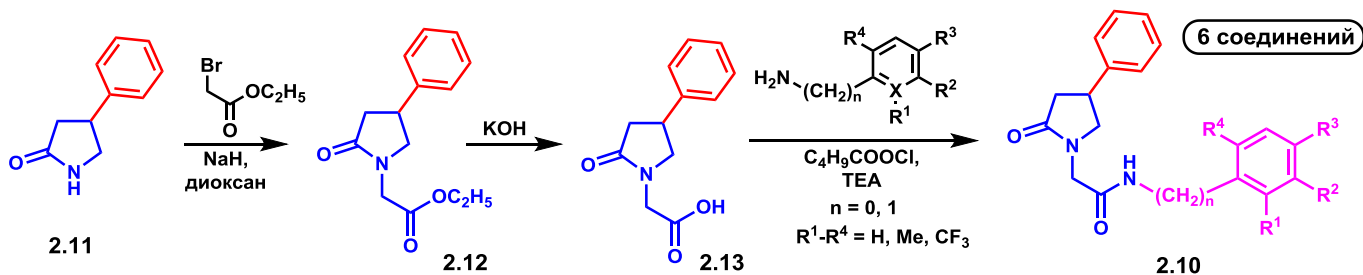


Схема 15. Синтез производных 4-фенилпирролидона **2.10**

Выявление противосудорожной активности в группе 4-фенилпирролидонов **2.10** проводилось с использованием тестов МЭШ и АК (мыши, дозы 0.5-10 мг/кг в/б) (таблица 8).

Анализ связи «структура-противосудорожная активность» позволил сделать следующие выводы (схема 16). Наиболее активным в обоих тестах оказалось соединение ГИЖ-290, содержащее при амидном атоме азота 2,6-диметилфенильную группу, то есть соединение, которое можно рассматривать, как суперпозицию фенотропила и нефирацетама. Введение дополнительного метильного заместителя к структуре ГИЖ-290 ($n = 0$; $R^1, R^3, R^4 = \text{Me}$; $R^2 = \text{H}$) приводило к исчезновению противосудорожной активности в тесте АК и к ее сохранению в тесте МЭШ. Удаление одной метильной группы из фенильного кольца соединения ГИЖ-290 приводило к полному исчезновению противосудорожного действия в обоих тестах. В случае наличия одной *o*-метокси-группы ($n = 0$; $R^1 = \text{OMe}$, $R^2-R^4 = \text{H}$) или *m*-трифторметильной группы ($n = 0$; $R^2 = \text{CF}_3$, $R^1, R^3, R^4 = \text{H}$) в фенильном кольце, или при использовании в качестве амидного заместителя бензильной группы ($n = 1$; $R^1-R^4 = \text{H}$) противосудорожная активность выявлялась лишь в тесте АК.

Таблица 8. Противосудорожная активность производных 4-фенилпирролидона **2.10**

Соединения 2.10	n	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГИЖ-290	0	CH ₃	H	H	CH ₃	неакт.: 0.5; 10 т.: 1.0; 5 акт.: 2.5	т.: 1.0-2.5 акт.: 5-10
ГИЖ-287	0	CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	т.: 2.5; 50 акт.: 5	неакт.: 5
ГИЖ-286	0	CH ₃	H	H	H	неакт.: 2.5-10	т.: 2.5-5 неакт.: 10
ГИЖ-295	0	OCH ₃	H	H	H	неакт.: 2.5; 10 т.: 5	акт.: 2.5-10
ГИЖ-296	0	H	CF ₃	H	H	т.: 2.5 неакт.: 5-10	акт.: 2.5 т.: 5 неакт.: 10
ГИЖ-305	1	H	H	H	H	неакт.: 2.5; 10 т.: 5	неакт.: 2.5; 10 акт.: 5
Леветирацетам						неакт.: 2.5 т.: 600	неакт.: 2.5 акт.: 600

Примечания аналогичны таковым таблицы 3

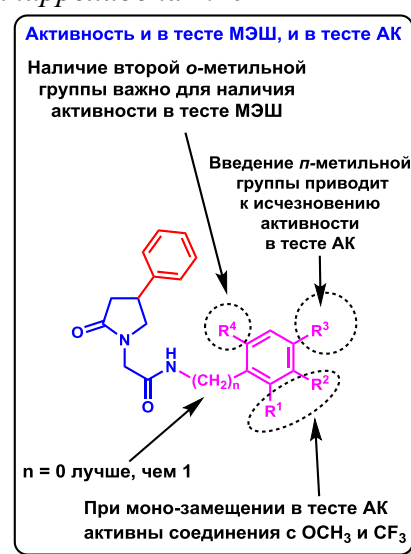


Схема 16. SAR-анализ в ряду производных 4-фенилпирролидона **2.10**

Мультидокинговое исследование производных ариламидов (2-оксо-4-фенилпирролидин-1-ил)уксусной кислоты **2.10** показало, что активные соединения этой группы имеют широкий спектр теоретических биомишеней: кальциевые, натриевые и калиевые каналы, ГАМК_A-, АМРА- и NMDA-рецепторы, ГАМК-транспортер и 5-НТ₂-, М2- и D2-рецепторы (таблица 7).

Исходя из дизайна группы 4-фенилпирролидона **2.10** необходимо было провести изучение ноотропных свойств ее представителей. Для изучения данного вида активности было отобрано лидерное соединение ГИЖ-290, для которого ноотропная активность была предсказана дополнительно в программе PASS. Действительно, в водном лабиринте Морриса в дозах 2.5-5 мг/кг ГИЖ-290 обладало способностью улучшать обучение пространственному навыку и его воспроизведение¹. Таким образом, соединение ГИЖ-290 является перспективным кандидатом в новые противосудорожные препараты, выгодно сочетающим ноотропное действие.

¹ Исследование ноотропной активности выполнено совместно с отделом психофармакологии ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" под руководством проф., д.б.н. Т.А. Ворониной

2.3. Производные кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она

Среди существующих противосудорожных средств в особую группу можно выделить производные γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), соответствующие фармакофорной модели F4 (схема 17). Среди них наиболее широкое распространение получили препараты: габапентин, прегабалин, вигабатрин и прогабид. Несмотря на явное наличие ГАМК-фармакофора у соединений этой группы механизмы их действия существенно различаются, а у некоторых веществ до конца не выяснены. В частности, считается, что прогабид является пролекарством ГАМК.

Нами было предложено использовать противосудорожный лекарственный потенциал ГАМК-фармакофора путем его связывания через атом азота с гетероциклическими ядрами, в качестве которых были использованы кумарины, тиокумарины или хинолин-2-оны. Выбор данных гетероциклических систем был обусловлен их активным успешным использованием в медицинской химии, в том числе, и при создании веществ с противосудорожными свойствами. Таким образом нами были сконструированы производные кумаринов, тиокумаринов или хинолин-2-онов **2.14-2.16**.

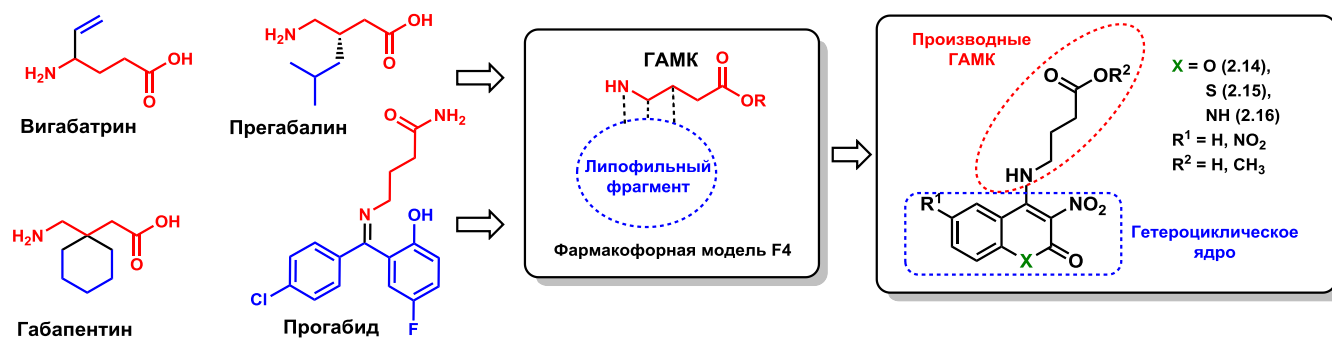


Схема 17. Дизайн ГАМК-содержащих производных кумарина (**2.14**), тиокумарина (**2.15**) и хинолин-2-она (**2.16**)

Для получения конечных соединений использовались соответствующие исходные галоген-замещенные гетероциклические соединения **2.17a-d** (схема 18), из которых доступными были лишь 4-хлор-3-нитрокумарины **4c,d**. 3-Нитро-4-хлор-1-тиокумарин **5** получали на базе тиофенола **7**. На первой стадии происходит взаимодействие его вводили в реакцию с малоновой кислотой, в результате чего образовывался ее дитиофениловый эфир **2.18a**. На второй стадии происходила циклоконденсация соединения **2.18a** в присутствии AlCl₃, при этом образовывался 4-гидрокси-1-тиокумарин **2.19a**. Нитрование этого соединения осуществлялось азотной кислотой в присутствии серной и уксусной кислот. Гидроксильную группу в соединении **2.20a** далее замещали на атом хлора действием фосфорилхлорида в ДМФА, что приводило к целевому соединению **2.17a**.

3-Нитро-4-хлорхинолин-2-он **6** был получен по сходной схеме исходя из анилина. На первой стадии реакций диэтилового эфира малоновой кислоты с анилином **10** получали дианилид малоновой кислоты **2.18b**. На второй стадии происходила циклоконденсация дианилида **2.18b** в 4-гидроксихинолин-2-он **2.19b** в присутствии полифосфорной кислоты при нагревании. Нитрование 4-гидроксихинолин-2-она **2.19b** проводили в 54%-ной азотной кислоте. 3-Нитро-4-хлорхинолин-2-он **2.20b** был получен действием на **2.19b** фосфорилхлорида в присутствии бромида три-*n*-бутилбензиламмония.

Целевые 4-ГАМК-замещенные 3-нитрокумарины, 1-тиокумарины и хинолин-2-оны и их производные получали путем взаимодействия соответствующих хлор-замещенных

гетероциклических соединений **2.17** с ГАМК или ее метиловым эфиром при нагревании или в присутствии оснований. В некоторых случаях для получения кислот проводился гидролиз эфиров.

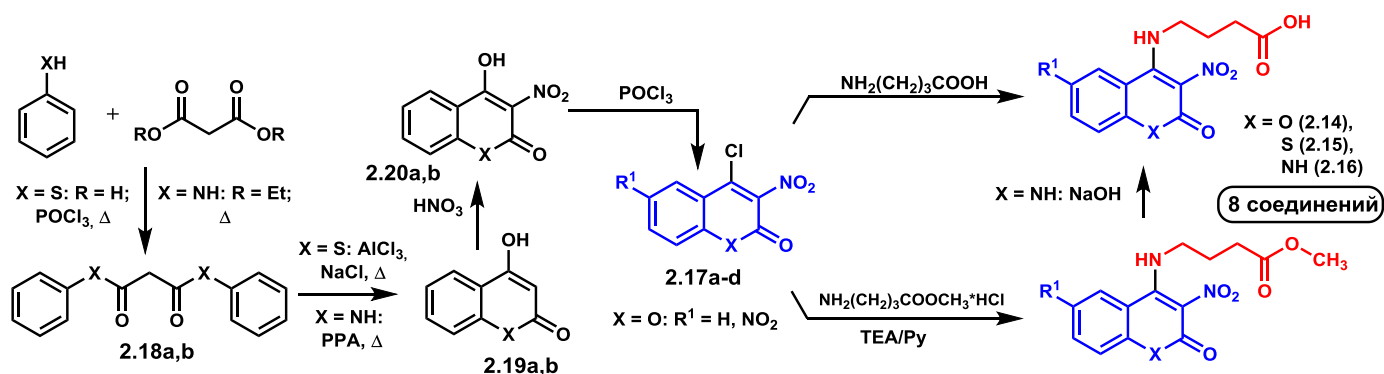


Схема 18. Синтез производных кумарина (**2.14**), тиокумарина (**2.15**) и хинолин-2-она (**2.16**)

Анализ противосудорожного действия производных кумарина **2.14**, тиокумарина **2.15** и хинолин-2-она **2.16** проводился с использованием тестов МЭШ и АК (мыши, дозы 1-120 мг/кг в/б) (таблица 9).

Таблица 9. Противосудорожная активность производных кумарина (**2.14**), тиокумарина (**2.15**) и хинолин-2-она (**2.16**)

Соединения	X	R ¹	Y	Активность в тесте МЭШ	Активность в тесте АК
ГМ-1	O	H	H	неакт.: 20 т.: 40 акт.: 60-80	неакт.: 20-80
ГМ-2	O	H	CH ₃	неакт.: 1-5; 60 т.: 10-30	неакт.: 10-20 т.: 40
ГМ-3	S	H	H	неакт.: 10 т.: 20-120	акт.: 10 т.: 20-40
ГМ-4	S	H	CH ₃	неакт.: 10-60	акт.: 10 т.: 20-40
ГМ-5	O	NO ₂	H	неакт.: 10-40	неакт.: 10 т.: 20-40
ГМ-6	O	NO ₂	CH ₃	неакт.: 10-40	акт.: 10-40
ГМ-7	NH	H	CH ₃	т.: 12.5 неакт.: 25-50	акт.: 12.5 т.: 25 неакт.: 50

Примечания аналогичны таковым таблицы 3

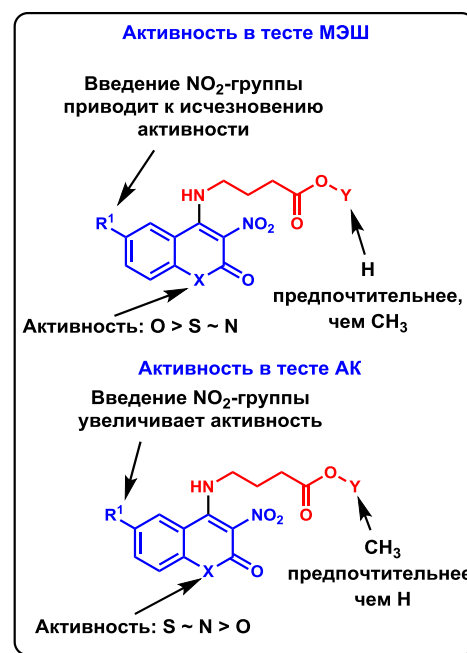


Схема 19. SAR-анализ в ряду производных **2.14-2.16**

SAR-анализ в ряду синтезированных соединений (схема 19) показал, что в тесте МЭШ наибольшую активность продемонстрировало соединение ГМ-1, содержащее в своей структуре кумариновый гетероцикл с одной нитро-группой в 3-ем положении и открытый ГАМК-фрагмент. Введение дополнительной группы (R¹) приводит к исчезновению активности. Также производные кумаринов были более активными, чем тиокумаринов и хинолин-2-онов; а незамещенные производные ГАМК были активнее, чем их метиловые эфиры. В тесте АК наблюдались другие закономерности: производные тиокумаринов были сходны по активности с хинолин-2-онами, а производные кумаринов были малоактивны.

Дополнительная нитро-группа в кумариновом цикле усиливал противосудорожное действие, а метиловые эфиры ГАМК были предпочтительнее, чем незамещенные кислоты.

В качестве соединений-лидеров в каждой подгруппе были идентифицированы следующие молекулы: производное кумарина ГМ-1, производное тиокумарина ГМ-3 и производное хинолин-2-она ГМ-7. Мультидокинговый анализ этих соединений (см. таблицу 7) показал, что их наиболее вероятными биомишенями являются Cav1.2- и Kv7.2-каналы; ГАМК_A-рецептор, GAT-1 транспортер; AMPA, M2 и SV2-рецепторы, а также ERK2-киназа.

3. Дизайн и синтез новых соединений с кардиотропной активностью

Анализ современных и ранее используемых клинически эффективных средств для лечения ССЗ, веществ с антиаритмической, противоишемической и другими видами кардиопротекторной активности в доклинических исследованиях, а также молекул, продемонстрировавших свой потенциал *in vitro* по отношению к различным мишеням, вовлеченным в механизмы кардиопротекторного действия, позволил нам выделить отдельную обширную группу соединений, соответствующих единой обобщенной фармакоформной модели. Эта модель имеет следующую структуру (схема 20): молекула активного соединения содержит два ароматических цикла, соединенные линкером. Длина и структура линкера широко варьируются (5-15 связей), при этом в подавляющем большинстве случаев линкер содержит один или несколько гетероатомов. В ряду биароматических соединений с линкером (БСЛ), соответствующих представленной фармакоформной модели имеются кардиопротекторы всех основных механизмов действия: блокаторы HCN-каналов, блокаторы и активаторы натриевых и калиевых каналов, ингибиторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы рианодиновых рецепторов и ряд других.

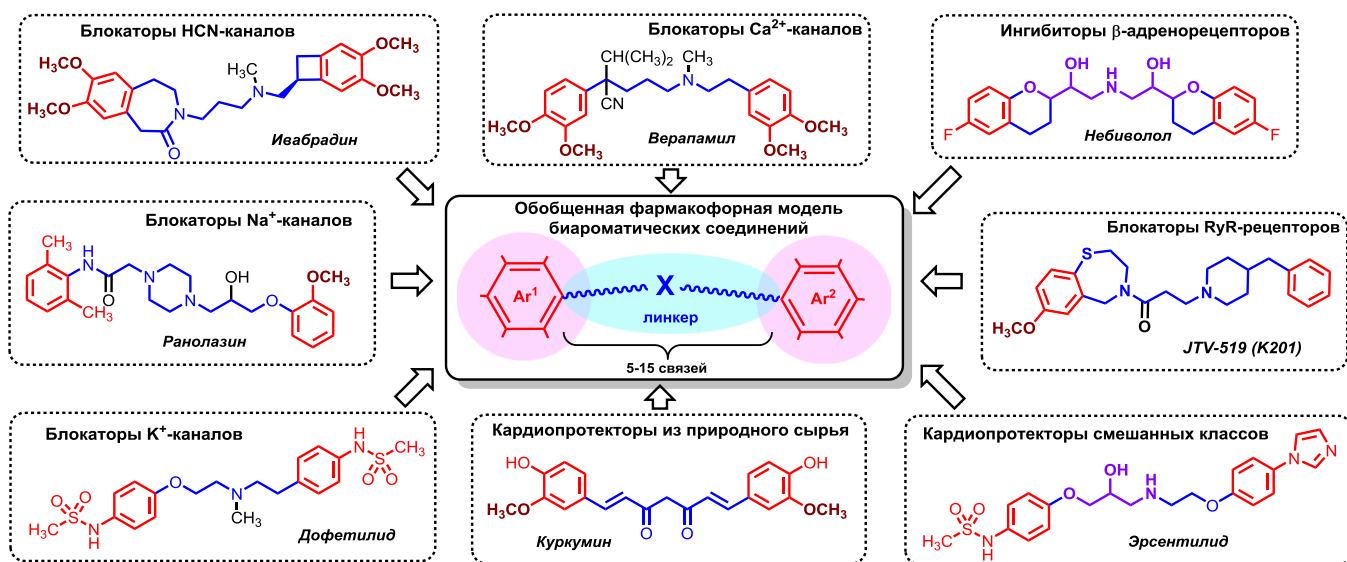


Схема 20. Примеры известных кардиопротекторов с биароматической структурой различных механизмов действия и обобщенная фармакоформная модель биароматических кардиопротекторов с линейным линкером. Буква «X» в линкере указывает на наличие в нем хотя бы одного гетероатома.

Выявленное нами структурное сходство широкого спектра соединений с кардиопротекторными свойствами и, как следствие, наличие у них единой обобщенной фармакоформной модели, свидетельствует о структурном сходстве мишеней этих препаратов и их сайтов связывания. Это наблюдение подтверждается фактом наличия большого количества

подтвержденных биомисней у целого ряда известных кардиопротекторов, относящихся к БСЛ, таких как верапамил, карведилол, ранолазин, небиволол и ивабрадин. В качестве примеров на схеме 21 представлен спектр биомисней препарата верапамил. Важно отметить, что согласно литературным данным фармакологически-значимыми мишенями являются не только те, аффинность препарата к которым соответствует или превосходит его плазменные концентрации в крови (C_{max}), но и те, значения аффинности к которым находится в пределах двух порядков ниже максимальных значений C_{max} .

Представленные данные позволили нам выдвинуть рабочую гипотезу о возможности создания новых кардиопротекторных препаратов с мультитаргетным механизмом действия на основе фармакофорной модели соединений с БСЛ-структурой.

Для дизайна новых соединений в рамках предложенной гипотезы нами был осуществлен сбор баз данных биароматических кардиопротекторов, для которых были экспериментально определены характеристики их связывания с соответствующими основными биологическими мишенями (кальциевые каналы L-типа (Cav1.2), натриевые каналы Nav1.5, калиевые hERG- и Kv1.5-каналы, HCN-каналы, бета1-адренорецепторы, риаодиновые RyR2-рецепторы, сигма1-рецепторы). На основании этих библиотек с использованием программы Phase Schrödinger были определены наиболее вероятные фармакофорные гипотезы строения биароматических лигандов отобранного набора биомисней (схема 22). Во всех рассчитанных фармакофорных моделях присутствует два ароматических фармакофора (оранжевые кольца) с различными расстояниями между ними. Также в большинстве моделей присутствует гидрофобный фармакофор (зеленая сфера), расположенный между ароматическими группами.

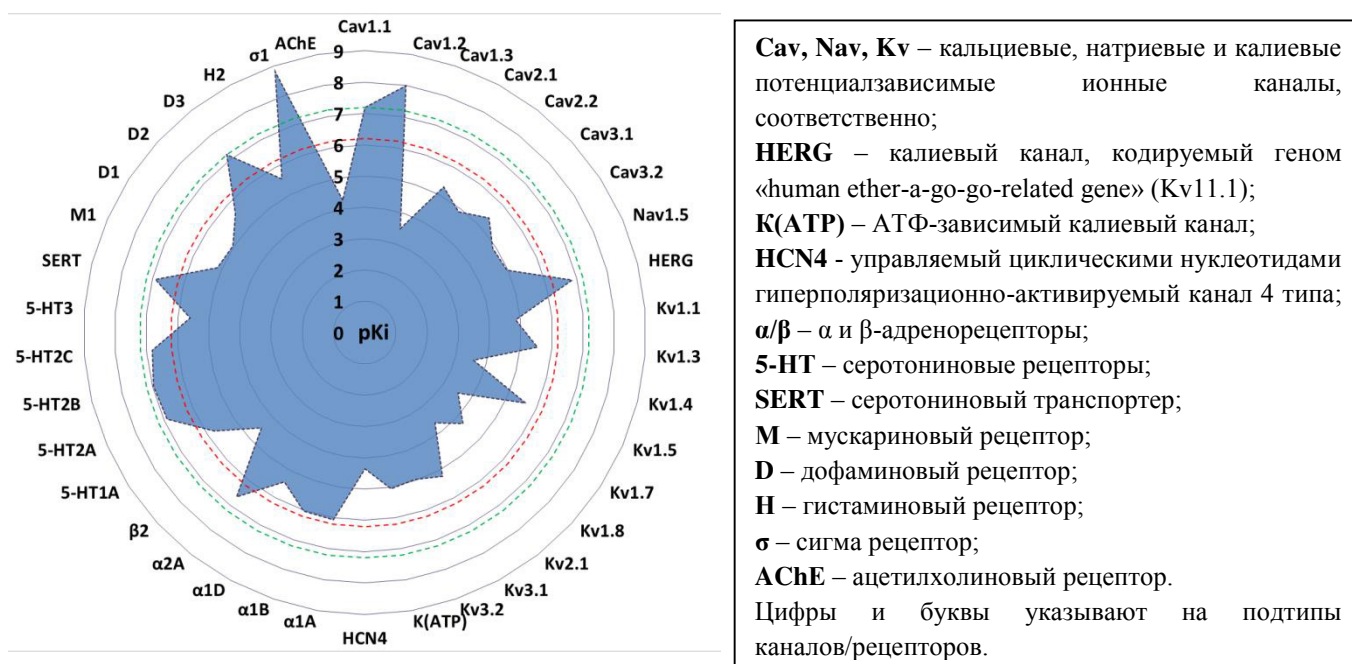


Схема 21. Диаграмма мишеней препарата верапамил. Значения аффинности представлены как pKi (pKi , pKd , $p(IC_{50})$). Красные и зеленые пунктирные линии обозначают, соответственно, максимальные и минимальные значения пиковых концентраций препаратов в плазме (pC_{max}) в клинических исследованиях.

На основании рассчитанных моделей была сконструирована группа бис-алкоксифенилазаланканов с общей формулой, представленной на схеме 23. В качестве заместителей в ароматических фармакофорах использовались, прежде всего, метокси-группы,

характерные для большинства известных кардиопротекторов. В качестве линкера использовалась триазаалкановая цепь ($Y = N$) с длиной в 10-12 σ -связей линейного строения или содержащую один циклический фрагмент ($n, m = 1-3$; $X = 0$; CH_2-CH_2 ; $CO-CO$; $R^{11}, R^{12} = H$), или диазаалкановая линейная цепь длиной в 8-12 σ -связей ($Y = CH_2$; $n, m = 1-3$; $X = 0$; $R^{11}, R^{12} = H, CH_3, OH$). Использовались также линкеры, содержащие помимо атомов азота другие гетероатомы ($Y = O, S$).

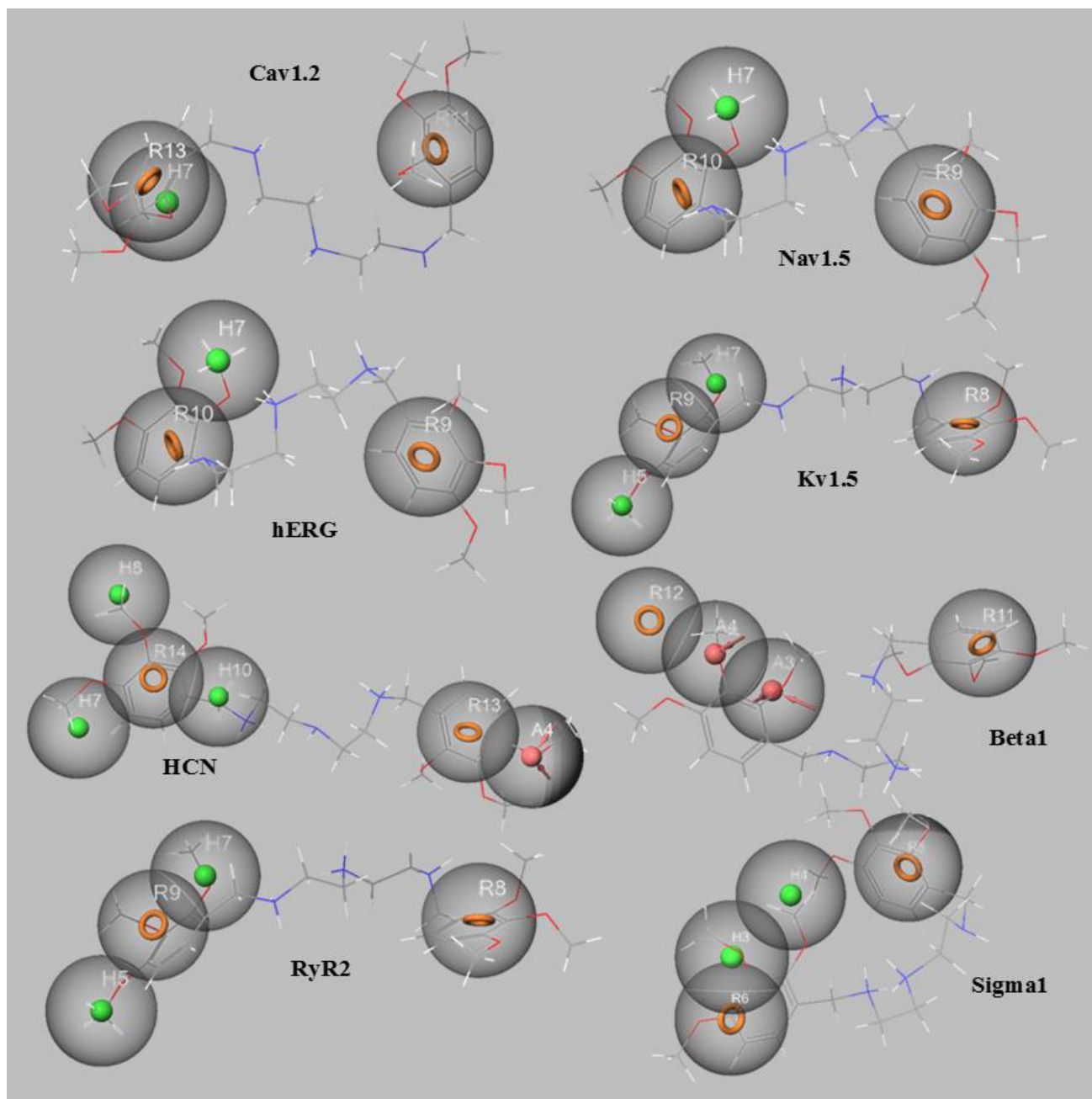


Схема 22. Фармакофорные модели биароматических лигандов отобранных кардиопротекторных биомишеней. Ароматические фармакофоры – оранжевые кольца; гидрофобные фармакофоры – зеленые сферы; акцепторы водородных связей – розовые сферы. Приведено наложение молекулы АЛМ-802 на каждую модель.

Практически все соединения сконструированной группы имели соответствие со всеми расчетными фармакофорными моделям более 50% (расчет в программе Phase Screen, Schrödinger), что свидетельствовало о высокой вероятности вовлеченности этих биомишеней в

возможные кардиопротекторные эффекты новых соединений, а также подтверждало гипотезу о мультитаргетности веществ такого строения. На схеме 22 приведены результаты наложения пространственной структуры соединения АЛМ-802 на выявленные модели.

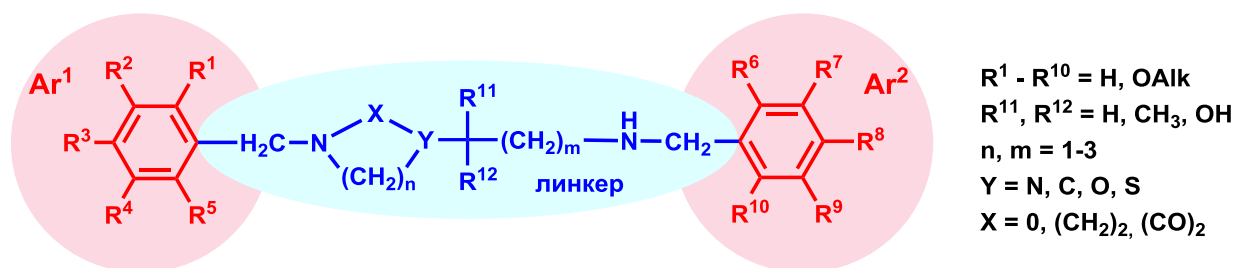


Схема 23. Сконструированная группа бис-алкоцифенилазаланов, соответствующая фармакофорной модели биароматических соединений с линкером

Синтез соединений предложенной группы осуществлялся в соответствии со схемой 24. Реакций восстановительного аминирования ароматических альдегидов с алифатическими триаминами или O-/S-содержащими диаминами получали биароматические соединения **3.1**, выделявшиеся в виде солей **3.2**. При взаимодействии триаминов **3.1** ($Y = \text{NH}$) с диэтилоксалатом получали соответствующие пиперазин-2,3-дионы **3.3**. Пиперазин-содержащие триамины **3.4** синтезировали путем восстановительного аминирования ароматических альдегидов с *N*-(2-аминоэтил)пиперазином. Взаимодействие альдегидов с алифатическими диаминами давало соответствующие биароматические соединения **3.5**. Для получения несимметричных веществ **3.6** ароматические альдегиды вводили во взаимодействие с ди- и триаминами в соотношении 1:1, выделяя промежуточные монозамещенные соединения **3.7**. Вторая реакция восстановительного аминирования с другим альдегидом давала целевые структуры **3.6**. Все конечные соединения выделялись в виде водорастворимых солей, прежде всего, гидрохлоридов. Набор синтезированных веществ представлен в таблице 10.

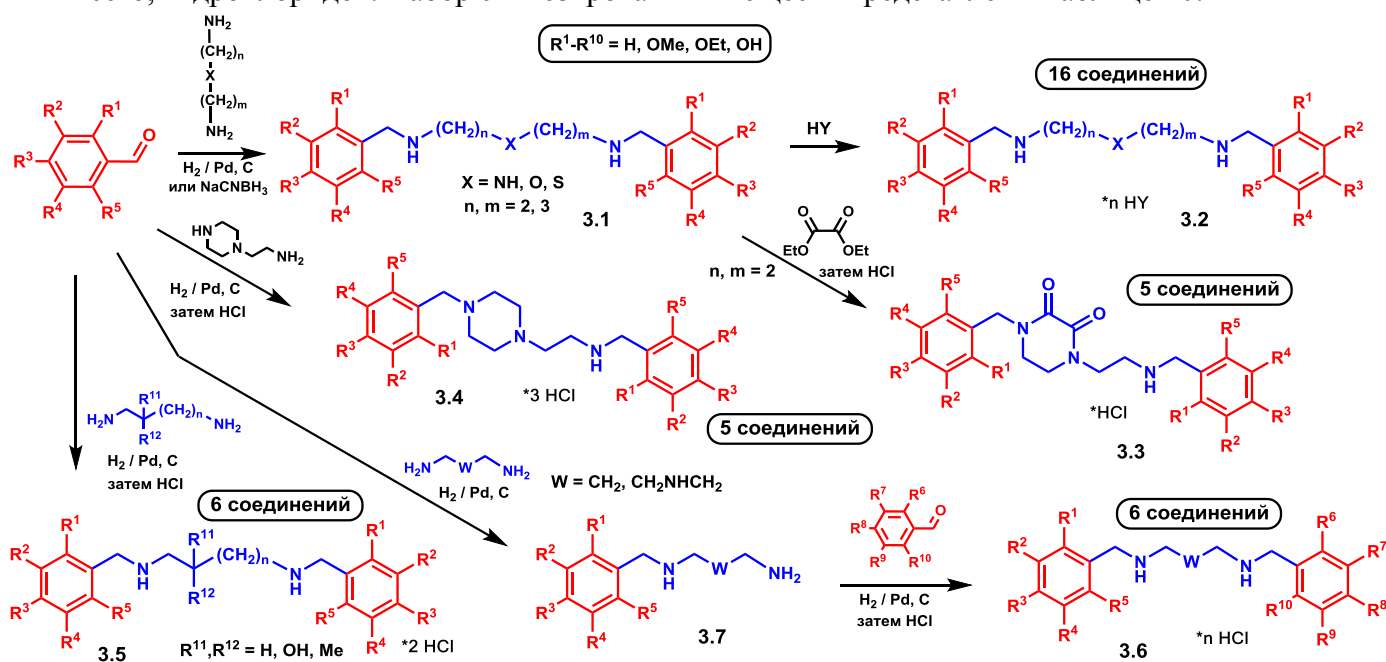
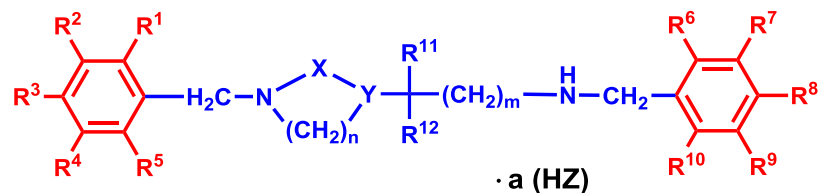


Схема 24. Синтез биароматических соединений с линейным линкером **3.2-3.6**

Таблица 10. Биароматические соединения 3.2-3.6



Шифр	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	n	m	X	Y	a	HZ
АЛМ-802	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-802S	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	1,5	Янтарная
АЛМ-802C	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	1,8	Лимонная
АЛМ-803	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-805	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	3	2	-	N	3	HCl
АЛМ-806	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	3	2	-	N	3	HCl
АЛМ-807	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	3	2	-	N	3	HCl
АЛМ-811	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	2	-	N	3	HCl
АЛМ-812	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	3	2	-	N	3	HCl
АЛМ-815	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-819	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-820	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-821	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-822	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	3	2	-	N	3	HCl
АЛМ-824	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	OC ₂ H ₅	H	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-830	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-831	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-832	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	2	1	CO-CO	N	1	HCl
АЛМ-833	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CO-CO	N	1	HCl
АЛМ-835	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CO-CO	N	1	HCl

Шифр	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	R ¹¹	R ¹²	n	m	X	Y	a	HZ
АЛМ-836	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CO-CO	N	1	HCl
АЛМ-838	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	HCl
АЛМ-839	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	HCl
АЛМ-840	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	HCl
АЛМ-841	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	HCl
АЛМ-842	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	CH ₂ CH ₂	N	3	HCl
АЛМ-843	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-844	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-845	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	2	-	CH	2	HCl
АЛМ-847	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	1	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-850	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	H	0	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-851	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	0	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-861	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	0	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-863	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	O	2	HCl
АЛМ-864	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-865	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	0	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-866	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	H	H	H	0	1	-	CH	2	HCl
АЛМ-867	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	S	2	HCl
АЛМ-868	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OH	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-869	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	OH	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-870	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OH	OCH ₃	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-871	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-872	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl
АЛМ-873	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	H	H	H	OCH ₃	H	H	H	H	2	1	-	N	3	HCl

Таблица 11. Кардиотропная активность соединений 3.2-3.6 и их токсичность

Шифр	LD ₅₀ , μмоль/кг, в/б	Иссл. доза, мг/кг	Активность в модели изопротереноловой ишемии ¹	Активность в модели аконитиновой аритмии ²	Активность в модели хлоридкальциевой аритмии ³	Активность в модели электрической фибрилляции желудочков сердца ⁴	Активность в модели реперфузионной фибрилляции желудочков сердца ²	Суммарная активность, баллы ⁵
АЛМ-802	195.1	1	95; p = 0.001	100; p = 0.001	66.7; p = 0.008	8; p = 0.018	84.6; p = 0.0004	17
АЛМ-802S	192.1	2.15	94.1; p = 0.0001	100; p = 0.001	не изучалось	не изучалось	не изучалось	8
АЛМ-802С	189.8	2.75	82.4; p = 0.0001	100; p = 0.001	не изучалось	не изучалось	не изучалось	8
АЛМ-803	228.8	1	15	0	66.7; p = 0.008	38; p = 0.018	5.2	5
АЛМ-805	145.8	1	15	0	50; p = 0.036	0	не изучалось	2
АЛМ-811	156.2	1	70; p = 0.011	0	0	0	75.6; p = 0.0004	6
АЛМ-812	114.6	1	60; p = 0.02	0	66.7; p = 0.008	0	50	5
АЛМ-815	177.2	1	45	50; p = 0.029	0	0	38.5	2
АЛМ-819	257.5	1	20	0	0	4; p = 0.062	не изучалось	1
АЛМ-820	318.4	1	35	0	0	0	не изучалось	0
АЛМ-821	269.6	1	55; p = 0.025	50; p = 0.029	0	8.5; p = 0.028	50.6; p = 0.0223	8
АЛМ-822	197.4	1	25	0	0	4; p = 0.043	не изучалось	2
АЛМ-824	104.2	1	35	100; p = 0.001	50; p = 0.036	0	не изучалось	6
АЛМ-830	61.3	1	не изучалось	не изучалось	не изучалось	3; p = 0.043	не изучалось	2
АЛМ-831	170.7	1	не изучалось	не изучалось	не изучалось	0	не изучалось	0
АЛМ-832	371.5	2	0	33.3	16.7	не изучалось	22.7	0
АЛМ-833	408.5	2	не изучалось	50	0	не изучалось	14.3	0
АЛМ-835	1001.8	10	0	50	33.3	не изучалось	15.5	0
АЛМ-836	382.2	2	28.6	50	50; p = 0.05	не изучалось	35.7	2
АЛМ-838	514.0	2	7.7	0	33.3	не изучалось	0.9	0
АЛМ-839	1245.4	8	46.2	83.3; p = 0.003	66.7; p = 0.021	не изучалось	10.9	5
АЛМ-840	320.5	2	30.8	100; p = 0.0003	16.7	не изучалось	10.9	4
АЛМ-841	70.6	1	7.7	0	0	не изучалось	20.9	0

Шифр	LD ₅₀ , μмоль/кг, в/б	Иссл. доза, мг/кг	Активность в модели изопротереноловой ишемии ¹	Активность в модели аконитиновой аритмии ²	Активность в модели хлоридкальциевой аритмии ³	Активность в модели электрической фибрилляции желудочков сердца ⁴	Активность в модели реперфузионной фибрилляции желудочков сердца ²	Суммарная активность, баллы ⁵
АЛМ-842	235.6	2	30.8	42.9; p = 0.077	16.7	не изучалось	10.9	1
АЛМ-843	669.1	3	27	42.9	71.4; p = 0.021	не изучалось	12.5	2
АЛМ-844	119.9	1	60; p = 0.00002	71.4; p = 0.014	66.7; p = 0.045	не изучалось	25	8
АЛМ-845	129.6	2	80; p = 0.00001	100; p = 0.004	16.7	не изучалось	0	7
АЛМ-848	467.2	3	не изучалось	0	0	не изучалось	не изучалось	0
АЛМ-850	184.4	3	52.9; p = 0.0001	71.4; p = 0.0073	62.5; p = 0.011	не изучалось	не изучалось	9
АЛМ-851	183.9	3	76.5; p = 0.0001	100; p = 0.00024	62.5; p = 0.011	не изучалось	не изучалось	10
АЛМ-861	158.9	1	44.4; p = 0.02	33.3	28.6	не изучалось	31.8	3
АЛМ-863	306.6	2	82.7; p = 0.0002	100; p = 0.0001	62.5; p = 0.011	не изучалось	29.8	10
АЛМ-864	410.9	2	66.5; p = 0.001	16.7	85.7; p = 0.0007	не изучалось	21.4	8
АЛМ-865	591.7	2	76.3; p = 0.0003	66.7; p = 0.06	28.6	не изучалось	5.6	5
АЛМ-866	366.8	2	71.7; p = 0.0002	57.1; p = 0.0385	75; p = 0.0069	не изучалось	47.3; p = 0.015	11
АЛМ-867	255.6	3	42.1; p = 0.01	83.3; p = 0.0047	28.6	не изучалось	10	6
АЛМ-868	277.6	3	52; p = 0.014	75; p = 0.007	100; p = 0.0006	не изучалось	20	9
АЛМ-869	360.2	3	не изучалось	0	не изучалось	не изучалось	не изучалось	0
АЛМ-870	233.1	3	50.3; p = 0.017	100; p = 0.0006	100; p = 0.0006	не изучалось	40; p = 0.04	12
АЛМ-871	230.8	2.5	52.1; p = 0.005	100; p = 0.0006	83.3; p = 0.0141	не изучалось	30	9
АЛМ-872	454.5	4.5	61.3; p = 0.002	83.3; p = 0.0094	100; p = 0.0018	не изучалось	40; p = 0.04	11
АЛМ-873	399.9	4	83.4; p = 0.0001	100; p = 0.0012	100; p = 0.0018	не изучалось	25	10

¹ Указан % восстановления сегмента ST после 5 мин инфузии изопротеренола на ЭКГ во II стандартном отведении относительно контроля; ² Указан % увеличения количества животных без нарушений ритма относительно контроля; ³ Указан % увеличения количества выживших животных относительно контроля; ⁴ Активность рассчитана как увеличение порога фибрилляции желудочков в мА относительно контроля;

⁵ Баллы активности рассчитывались из значений "p": при $p > 0.1$ - 0 баллов; при $0.05 < p \leq 0.1$ - 1 балл; при $0.01 < p \leq 0.05$ - 2 балла; при $0.001 < p \leq 0.01$ - 3 балла; при $p \leq 0.001$ - 4 балла. Интенсивность окраски клеток показывает степень выраженности эффекта.

На первом этапе *in vivo*-исследований синтезированных соединений проводилась оценка их острой токсичности у мышей при в/б введении (таблица 11)¹. На основании этих данных производился подбор доз для дальнейших исследований. При этом мы исходили из того, что доза для изучения активности должна быть не более, чем 1/20 часть от значения LD₅₀.

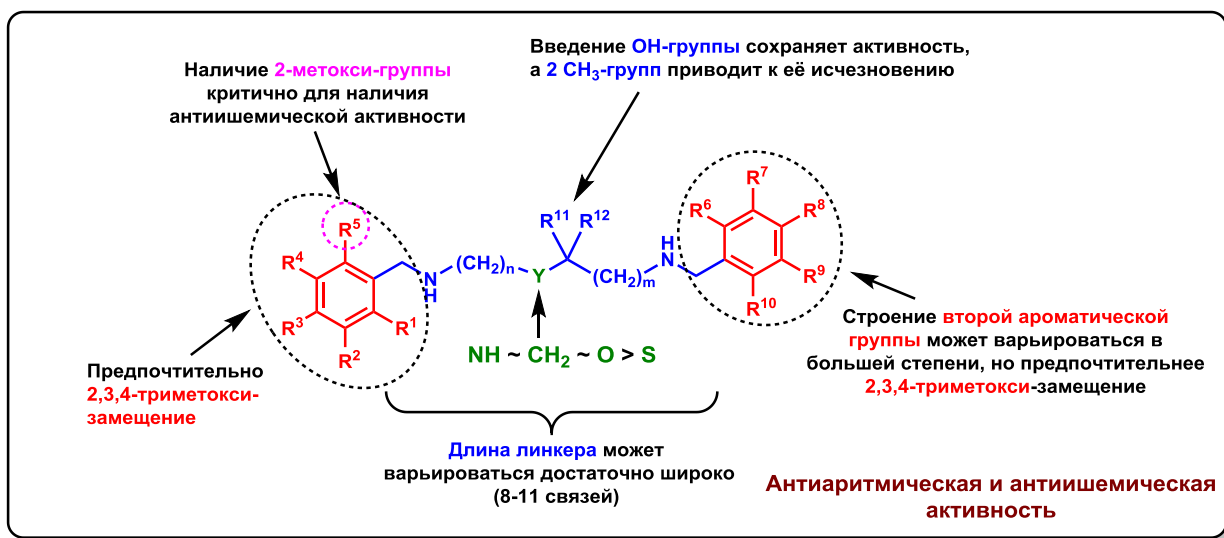
Выявление кардиотропных свойств новых соединений осуществлялось с использованием ряда *in-vivo* моделей аритмии и ишемии у крыс при внутривенном (в/в) введении¹. На модели аконитиновой аритмии оценивали способность веществ препятствовать развитию нарушения ритма сердца на фоне введения аконитина. На модели хлоридкальциевой аритмии определяли количество выживших животных после введения хлорида кальция. С использованием модели электрической фибрилляции желудочков сердца проводился анализ влияния веществ на порог фибрилляции, вызванной электрическим током. На модели реперфузионной фибрилляции сердца оценивали количество животных с желудочковыми тахикардиями и/или фибрилляциями предсердий на фоне одномоментной перевязки коронарной артерии. Анализ антиишемической активности веществ проводили в модели изопротереноловой ишемии путем определения величины депрессии сегмента ST на ЭКГ крыс (II стандартное отведение) через 5 минут от момента начала инфузии изопротеренола.

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 11. Анализ этих данных позволил выявить ряд закономерностей во взаимосвязи «структура-активность» (схема 29):

1. Многие производные **3.2-3.6** продемонстрировали наличие кардиопротекторной активности, что подтвердило эффективность использования предложенной нами фармакофорной модели.
2. Среди алкоксифенилазаланканов групп **3.2-3.6** подавляющее большинство соединений с кардиопротекторной активностью находится в группе линейных соединений **3.2, 3.5** и **3.6**. В меньшей степени активность была выявлена в группе **3.4** с пиперазиновым фрагментом в триазааланкановым линкере. В группе **3.3** с пиперазин-2,3-дионовым фрагментом активность полностью отсутствовала, за исключением умеренного эффекта соединения АЛМ-836 с 2,4-диметоксифенильными группами на модели хлоридкальциевой аритмии. Эти данные позволяют сделать предположение, что кардиопротекторная активность характерна для более конформационно свободных соединений.
3. Наибольшую антиишемическую и антиаритмическую активность во всех моделях проявляет соединение-лидер АЛМ-802 с линейным триазааланкановым линкером длиной 10 связей и с 2,3,4-триметоксифенильными заместителями. Органические соли основания АЛМ-802 сохраняют активность гидрохлорида.
4. Наличие центрального атома азота в линкере соединения АЛМ-802 не является критичным для его активности. Замена этого атома на кислород, или на СН₂-группу приводит к практически полному сохранению спектра антиаритмического и антиишемического действия соответствующих веществ, при этом исключением является S-содержащий аналог, который уступает по активности АЛМ-802.

¹ Оценка токсичности и выявление кардиотропных свойств соединений осуществлялись совместно с лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий" под руководством проф., д.м.н. С.А. Крыжановского

- Ключевую роль в наличие кардиопротекторной активности бис-алкоксифенилазаланов **3.5** играют ароматические фармакофоры, в то время как строение и длина конформационно-свободного линкера оказывает меньшее влияние. Наилучшие результаты были получены для соединения АЛМ-851 с 1,3-диаминопропановым линкером. При этом введение дополнительной гидроксигруппы в пропановый линкер существенно не влияло на активность, в то время как добавление двух метильных групп приводило к исчезновению всех видов активности.
- Лучшим ароматическим фармакофором оказалась 2,3,4-триметоксифенильная группа. Среди соединений **3.2-3.6** с этим фармакофором было выявлено наибольшее количество активных веществ. При этом установлено, что критичным является наличие хотя бы одной 2,3,4-триметоксифенильной группы в молекуле, а строение второй ароматической группы может варьироваться с меньшим влиянием на активность.
- Более токсичными оказались соединения, одновременно содержащие алкокси-заместители в *o*-положениях арильных групп и не содержащие их в *m*-положениях. Наименее токсичными были вещества без заместителей в *o*-положениях ароматических фармакофоров, но содержащие *m*- и *n*-метоксигруппы. При этом в целом линейные соединения **3.2**, **3.5** и **3.6** были более токсичными, чем соединения, содержащие циклический фрагмент в линкере (**3.3** и **3.4**).



V

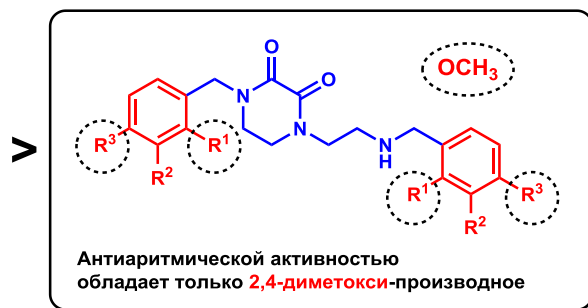
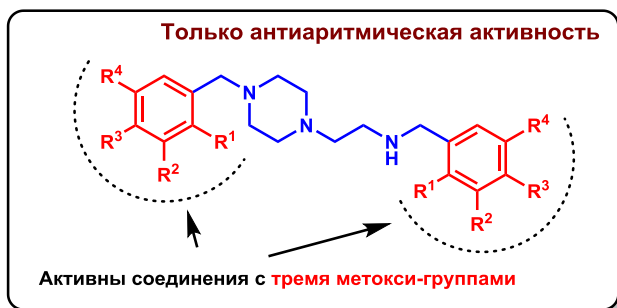


Схема 25. SAR-анализ в ряду биароматических соединений **3.2-3.6**

По результатам анализа связей «структура-кардиотропная активность» в качестве соединения-лидера было отобрано АЛМ-802. Исследование механизма

кардиопротекторного действия соединения АЛМ-802¹ позволило установить, что оно имеет несколько биологических мишеней, подтверждая гипотезу о его мультитаргетности. АЛМ-802 блокирует потенциал-зависимые Na⁺-каналы (IC₅₀ = 94 μM) и K⁺-каналы (IC₅₀ = 67 μM). АЛМ-802 (10-100 μM) полностью блокирует положительный инотропный ответ агониста RyR кофеина, что свидетельствует о его антагонистических свойствах относительно RyR. Установлено, что АЛМ-802 обладает агонистическими свойствами к σ1-рецептору (35% связывания при 10 μM).

Также расчётными методами показано, что соединение АЛМ-802 обладает высокой степенью соответствия фармакофорным моделям биароматических лигандов биомишеней кардиопротекции, таких как HCN-каналы, hERG-каналы, Kv1.5-каналы, Nav1.5-каналы, Ca²⁺-каналы L-типа, RyR2-рецепторы и σ1-рецепторы (схема 26).

Соединение АЛМ-802 проходит в настоящее время расширенные доклинические исследования в профильных подразделениях ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Его специфическая антиаритмическая и антиишемическая активность подтверждена в ряде моделей аритмии и ишемии; проводятся фармакокинетические и токсикологические исследования. Так как растворы тригидрохлорида АЛМ-802, используемые для различных способов введения, оказались весьма кислыми (рН 0.08M раствора = 3.5), было принято решение осуществлять последующую разработку этого соединения в виде сукцината АЛМ-802S (рН 0.08M раствора = 5.8), полностью сохраняющего активность тригидрохлорида. Для обеих солей разработан лабораторный регламент получения АФС. Осуществляется разработка ГЛФ АЛМ-802S.

Совокупность полученных данных свидетельствует о перспективности разработки препарата АЛМ-802 в качестве антиаритмического и антиишемического средства.

ВЫВОДЫ

1. Сконструированы новые лиганды 18 кДа транслокаторного белка TSPO на базе пирроло[1,2-*a*]пиперазинового скэффолда с использованием методов фармакофорного моделирования, молекулярного докинга и ADMET-оптимизации.
2. Разработаны методы синтеза новых лигандов TSPO, относящихся к группе 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиперазин-3-карбоксамидов, с использованием в качестве ключевой стадии реакции [3+3]-циклоприсоединения производных 2-азидоакриловой кислоты к пирроларилкетонам. Получена библиотека из 30 соединений новой группы.
3. В ряду полученных производных пирроло[1,2-*a*]пиперазинов в экспериментах *in vivo* на грызунах выявлены вещества с анксиолитической, антидепрессивной, ноотропной и нейропротекторной активностью (0.1-5.0 мг/кг, в/б, п/о). Выполнен анализ связи «структура-активность», в результате чего были отобраны соединения-лидеры ГМЛ-1 и ГМЛ-3 для дальнейшей разработки. Доказано, что фармакологические эффекты веществ ГМЛ-1 и ГМЛ-3 зависят от взаимодействия с сайтом связывания белка TSPO и

¹ Экспериментальное исследование механизмов действия АЛМ-802 осуществлялось в совместных исследованиях с лабораторией фармакологии кровообращения (руководитель проф., д.м.н. С.А. Крыжановский), отделом фармакологической генетики (руководитель академик С.Б. Середенин) ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» и ФГБНУ «Институт биофизики клетки» РАН

от нейростероидогенеза. Разработан лабораторный регламент получения субстанции ГМЛ-1.

4. Методом фармакофорного моделирования осуществлен дизайн нескольких новых групп гетероциклических соединений с потенциальной противосудорожной активностью: производных бензоилпиридинов, 4-фенилпирролидона с дополнительными потенциальными ноотропными свойствами, гексагидродибензофуранона с дополнительными потенциальными антиишемическими свойствами, кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она.
5. Разработаны методы синтеза сконструированных веществ с потенциальными противосудорожными свойствами на базе оксимов бензоилпиридинов, оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она, 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты, кумаринов, 1-тиокумаринов и хинолин-2-онов. Получены библиотеки соединений этих групп (от 5 до 15 веществ в каждой подгруппе).
6. Во всех полученных группах гетероциклических веществ в экспериментах *in vivo* на грызунах выявлены соединения, обладающие противосудорожной активностью (1.5-150 мг/кг, в/б). Среди производных оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она обнаружены соединения с антиишемическими свойствами, а в группе производных 4-фенилпирролидона – с ноотропной активностью. Определены связи «структура-активность», позволившие отобрать соединения-лидеры для дальнейшей разработки: аминоалкильное производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298; циннамоильное производное оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она ГИЖ-272 с антиишемическими свойствами; аниlid 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты ГИЖ-290 с ноотропным компонентом действия. Разработан проект лабораторного регламента получения субстанции ГИЖ-298. Для веществ, показавших наличие противосудорожных свойств, проведено мультидокинговое исследование с использованием основных терапевтических биомшеней эпилепсии. Определены спектры наиболее вероятных мишеней для каждой подгруппы соединений. Некоторые из этих мишеней подтверждены экспериментально.
7. Предложена и доказана оригинальная гипотеза создания потенциальных мультитаргетных кардиотропных средств на основе универсального биароматического фармакофора. Определены расчетные фармакофорные модели восьми основных классов биароматических кардиопротекторов. В рамках предложенной рабочей гипотезы сконструировано несколько групп биароматических производных азаалканов в качестве потенциальных кардиопротекторов.
8. Разработаны методы синтеза нескольких групп предложенных биароматических ди- и триазаалканов, получены их библиотеки (44 соединения).
9. В экспериментах *in vivo* на грызунах выявлены вещества с антиаритмической и антиишемической активностью практически во всех полученных группах соединений (1.0-10.0 мг/кг, в/в). Сочетание эффективности веществ в различных моделях аритмии и ишемии соответствовало их предполагаемым мультитаргетным механизмам действия. Определены связи «структура-активность», позволившие отобрать соединение лидер АЛМ-802 для дальнейшей доклинической разработки. Для АЛМ-802 экспериментально подтверждены несколько биологических мишеней, что подтвердило гипотезу о его мультитаргетности. Разработан проект лабораторного регламента получения субстанции АЛМ-802.

Практические рекомендации

В результате исследования получена серия биологически-активных соединений, некоторые из которых были отобраны для расширенных доклинических исследований. В частности, в ряду лигандов TSPO с пирроло[1,2-*a*]пиразиновым ядром был создан быстрый и безопасный потенциальный анксиолитик ГМЛ-1, свободный от спектра побочных эффектов бензодиазепинов. В группе бензоилпиридинов было выявлено потенциальное противосудорожное средство ГИЖ-298. Среди производных 4-фенилпирролидона отобрано соединение ГИЖ-290, сочетающее антиэпилептическое и ноотропное действие, а в группе *O*-замещенных оксимов гексагидродибензофуранов выявлено соединение ГИЖ-272, сочетающее противосудорожную, антиишемическую и антигипоксическую активность. В ряду биароматических структур был найден мультитаргетный кардиопротектор АЛМ-802, сочетающий антиаритмическое и антиишемическое действие, эффективный в модели хронической сердечной недостаточности.

Полученные в исследовании данные открывают перспективу для последующего внедрения сконструированных, синтезированных и фармакологически изученных оригинальных соединений в клиническую практику для лечения таких заболеваний, как генерализованные тревожные расстройства, депрессия, эпилепсия различных подтипов, аритмия и хроническая сердечная недостаточность.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи в рецензируемых и входящих в список ВАК журналах

1. **G.V. Mokrov**, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva, S.A. Yarkov, M.A. Yarkova, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anxiolytic-like activity of 1-arylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxamides // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, V. 23, PP. 3368–3378.
2. С.А. Ярков, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, М.А. Яркова, С.Б. Середенин. Фармакологическое изучение новых соединений – регуляторов 18 кДа транслокаторного белка // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2016**, Т. 79, № 1, Стр. 7-11.
3. М.А. Яркова, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Анксиолитическое действие оригинальных производных пирроло[1,2-*a*]пиразина, лигандов TSPO, зависит от биосинтеза нейростероидов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2016**, Т. 50, № 8, Стр. 3-6.
4. М.А. Яркова, П.Ю. Поварнина, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Антидепрессивный и ноотропный эффекты оригинальных лигандов транслокаторного белка TSPO ГМЛ-1 и ГМЛ-3 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2017**, Т. 80, № 4, Стр. 3-7.
5. И.Г. Ковалев, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**. Сравнение противосудорожных и мнемотропных свойств новых производных 4-фенилпирролидона, леветирацетама и пирацетама // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2017**, Т. 80, № 6, Стр. 13-18.
6. И.О. Гайдуков, С.А. Литвинова, Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова, Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**, Г.Г. Авакян, И.С. Кутепова. Исследование противосудорожного действия производного оксима 4-бензоилпиридина (ГИЖ-298) и вальпроевой кислоты на модели эпилептического статуса у крыс с кобальт-индуцированным очагом // *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*, **2017**. Т. 9. № 2. Стр. 57-66.
7. Л.А. Жмуренко, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, И.О. Гайдуков, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева. Синтез и противосудорожная активность производных оксимов 3- и 4-бензоилпиридинов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2018**, Т. 52, № 1, Стр. 19-28.
8. А.А. Новицкий, П.О. Бочков, Р.В. Шевченко, О.Г. Грибакина, А.А. Литвин, Г.Б. Колыванов, В.П. Жердев, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, М.А. Яркова, С.Б. Середенин. Фармакокинетика потенциального анксиолитика ГМЛ-1 у крыс // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2018**, Т. 81, № 6, Стр. 24-28.

9. Л.М. Гаевая, Л.Н. Грушевская, М.С. Сергеева, А.А. Илларионов, Н.И. Авдюнина, Б.М. Пятин, Ф.С. Байбуртский, **Г.В. Мокров**. Изучение физико-химических свойств и разработка методик анализа субстанции нового оригинального анксиолитического препарата ГМЛ-1 // *Химико-фармацевтический журнал*, **2018**, Т. 52, № 9. Стр. 43-48.
10. **Г.В. Мокров**, В.Л. Савельев, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, И.Г. Ковалев, Л.Н. Неробкова, А.О. Дмитриенко, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Синтез и противосудорожная активность N-замещенных 4-амино-3-нитрокумаринов // *Химико-фармацевтический журнал*. **2019**, Т. 53, № 2. Стр. 25-31.
11. **Г.В. Мокров**, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, И.Г. Ковалев, Л.Н. Неробкова, А.Д. Дурнев, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Синтез и противосудорожная активность 4-амино-3-нитро-1-тиокумаринов и 4-амино-3-нитрохинолин-2-онов // *Химико-фармацевтический журнал*. 2019, Т. 53, № 3. Стр. 3-9.
12. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Синтез и кардиотропная активность линейных метоксифенилтриазаалканов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, № 6, Стр. 16-23.
13. В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, А.М. Лихошерстов, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский. Противоишемическая активность триамина АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **2019**, Т. 164, № 4, Стр. 443-446.
14. М.А. Яркова, Е.В. Блынская, Д.В. Юдина, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, К.В. Алексеев. Разработка и оценка анксиолитического действия таблетированной лекарственной формы ГМЛ-1 // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, №4, Стр. 39-43.
15. Л.А. Жмуренко, С.А. Литвинова, **Г.В. Мокров**, И.Г. Ковалев, Т.А. Воронина, Л.Н. Неробкова, Т.А. Гудашева. Синтез, противосудорожная и ноотропная активность производных 4-фенилпирролидона // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, № 5, Стр. 20-27.
16. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Синтез и кардиотропная активность циклических метоксифенилтриазаалканов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, № 7, Стр. 7-12.
17. И.С. Кутепова, С.А. Литвинова, Т.А. Воронина, Л.А. Неробкова, **Г.В. Мокров**, Л.А. Жмуренко. Противосудорожная активность производных дибензофурана в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2019**, Т. 82, № 8, Стр. 3-8.
18. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Синтез и кардиотропная активность 1-(метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)-амино)этил]пиперазинов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, № 9, Стр. 9-14.
19. Л.А. Жмуренко, С.А. Литвинова, И.С. Кутепова, Л.Н. Неробкова, **Г.В. Мокров**, А.Г. Ребеко, Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева. Синтез, противосудорожная, антигипоксическая и противоишемическая активность производных оксима дибензофуранона // *Химико-фармацевтический журнал*, **2019**, Т. 53, № 11, Стр. 9-16.
20. **G.V. Mokrov**, S.A. Litvinova, T.A. Voronina, L.N. Nerobkova, I.S. Kutepova, I.G. Kovalev, T.A. Gudasheva, A.D. Durnev. Design, synthesis and anticonvulsant evaluation of 4-GABA-3-nitrocoumarines, 1-thiocoumarines, quinolone-2-ones and their derivatives // *Medicinal Chemistry Research*. 2019, V. 28, Is. 11. PP. 1901–1911.
21. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, А.С. Пантлеев, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Изучение влияния строения ароматических групп алкоксифенилтриазаалканов на их кардиотропную активность // *Химико-фармацевтический журнал*, **2020**, Том 54, № 4, Стр. 3-9.
22. Л.Н. Грушевская, М.С. Сергеева, Л.М. Гаевая, М.Е. Дуденкова, Е.Д. Денисенко, Н.И. Авдюнина, С.В. Минаев, **Г.В. Мокров**. Разработка методики определения родственных примесей в субстанции оригинального соединения с анксиолитической активностью — ГМЛ-3 // *Химико-фармацевтический журнал*, **2020**, Том 54, № 8. Стр. 40-46.
23. Л.А. Жмуренко, С.А. Литвинова, **Г.В. Мокров**, Д.М. Ивашева, А.Г. Ребеко, Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева. Синтез аминоалкильных производных оксима дибензофуранона, обладающих противосудорожной активностью // *Химико-фармацевтический журнал*, **2020**, Т. 54, № 10, Стр. 15-20.

24. Л.Г. Колик, А.В. Надорова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский, А.Д. Дурнев. Экспериментальная оценка анксиолитических и анальгетических свойств нового производного линейных метоксифенилтриазаалканов с кардиотропной активностью // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **2020**, Т. 170, № 12, Стр. 764-767.
25. В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.О. Ефимова, А.М. Лихошерстов, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский. Выбор тактики экспериментальной терапии хронической сердечной недостаточности соединением АЛМ-802 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **2020**, Т. 170, № 12, Стр. 752-758.
26. **G.V. Mokrov**, O.A. Deeva, T.A. Gudasheva. The ligands of translocator protein 18 kDa (TSPO): design and biological properties // *Current Pharmaceutical Design*, **2021**, V. 27, № 2, PP. 217-237.
27. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, Е.И. Барчукова, В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Синтез и кардиотропная активность бис-(2,3,4-триметоксибензил)алкандиаминов // *Химико-фармацевтический журнал*, **2021**, Т. 55, № 4, Стр. 19-24.
28. **G.V. Mokrov**, A.S. Pantileev, M.A. Yarkova, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin. Design, synthesis and pharmacological activity of new pyrrolo[1,2-a]pyrazine translocator protein (TSPO) ligands // *Medicinal Chemistry*, **2022**, V. 18, № 4, PP. 497-508.
29. **G.V. Mokrov**. Linked biaromatic compounds as cardioprotective agents // *Archiv der Pharmazie*, **2022**, V. 355, № 4, P. e2100428.
30. Ю.В. Вахитова, Л.Ф. Зайнуллина, М.С. Садовский, **Г.В. Мокров**, С.Б. Середенин. Анализ механизмов действия лиганда TSPO — соединения ГМЛ-3 в модели индуцированного липополисахаридом повреждения клеток // *Химико-фармацевтический журнал*, **2022**, Т. 56, № 5, Стр. 19-23.
31. **Г.В. Мокров**, С.И. Бобровский, В.В. Барчуков, С.А. Крыжановский, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, Т.А. Гудашева. Синтез органических солей N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина и их кардиотропная активность // *Химико-фармацевтический журнал*, **2022**, Т. 56, № 8, Стр. 25-29.
32. И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, В.П. Зинченко, В.В. Барчуков, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский. Механизмы антиаритмического действия соединения АЛМ-802 // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **2022**, Т. 174, № 8, Стр. 179-183.
33. С.А. Крыжановский, В.П. Зинченко, И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, В.Н. Столярук. К механизму антиаритмического действия соединения АЛМ-802: роль риаудиновых рецепторов // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*, **2022**, Т. 174, № 12, Стр. 705-709.
34. **Г.В. Мокров**, А.С. Пантлеев, М.А. Яркова, И.В. Рыбина, Т.А. Гудашева, Ю.В. Вахитова, С.Б. Середенин. Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых пирроло[1,2-а]пиазин-содержащих лигандов TSPO // *Биоорганическая химия*. **2023**, Т. 49, № 2, Стр. 188-206.
35. **Г.В. Мокров**, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, Е.И. Барчукова, В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский. Синтез и кардиотропная активность N,N'-диарилпропан-1,3-диамина // *Химико-фармацевтический журнал*, **2023**, Т. 57, № 7, Стр. 7-12.
36. **Г.В. Мокров**. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 5. Блокаторы калиевых каналов Kv1.5 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2023**, № 2, Стр. 3-13.
37. В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, **Г.В. Мокров**. Исследование антиаритмической активности линейных алкоксифенилазаалканов на модели реперфузионных аритмий у крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2023**, № 2, Стр. 20-28.
38. **Г.В. Мокров**, Т.Ю. Воробьева, В.Е. Бирюкова, Е.И. Барчукова, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, А.Г. Ребеко, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева // Изучение влияния строения центрального атома бис-(2,3,4-триметоксифенил)азаалканов на их кардиотропную активность // *Химико-фармацевтический журнал*, **2023**, Т. 57, № 9, Стр. 3-9.
39. О.Ю. Кравцова, Г.Б. Кольванов, А.А. Литвин, О.Г. Грибакина, П.О. Бочков, **Г.В. Мокров**, В.П. Жердев. Метаболизм нового кардиопротекторного средства из ряда линейных

алкоксифенилаалканов (АЛМ-802) // *Экспериментальная и клиническая фармакология*, **2023**, Т. 86, № 6, Стр. 36-40.

40. **G.V. Mokrov**. Multitargeting in cardioprotection. An example of biaromatic compounds // *Archiv der Pharmazie*, **2023**; V. 356, № 9, P. e2300196.
41. **Г.В. Мокров**. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 6. Бета-блокаторы // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2023**, № 3, Стр. 3-11.
42. В.В. Барчуков, В.П. Зинченко, И.Б. Цорин, И.Ю. Теплов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский. Особенности антиаритмического действия соединения АЛМ-802 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2023**, № 3, Стр. 56-67.
43. **Г.В. Мокров**, С.В. Николаев, Т.А. Антипова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Нейропротекторные свойства оригинальных лигандов транслокаторного белка 18 кДа (TSPO) соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. **2023**. Т. 86, № 12. Стр. 3-6.
44. **G.V. Mokrov**, V.E. Birukova, T.Yu. Vorobieva, A.S. Pantileev, O.S. Grigorkevich, L.A. Zhmurenko, A.G. Rebeko, F.S. Bayburtskiy, S.A. Litvinova, T.A. Voronina, T.A. Gudasheva, S.B. Seredenin. Design, synthesis and anticonvulsant activity of cinnamoyl derivatives of 3,4,6,7,8,9-hexahydrodibenzo[*b,d*]furan-1-(2*H*)-one oxime // *Medicinal Chemistry*, **2024**, V. 20, № 1, P. 92-107.

Статьи в журналах, индексируемых РИНЦ

45. С.А. Крыжановский, А.М. Лихошерстов, И.Б. Цорин, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева. Скрининг кардиотропной активности в ряду α,ω -диарилметильных производных бис-(ω -аминоалкил)аминов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2016**, № 2, Стр. 10-13.
46. Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**, Л.Н. Неробкова, С.А. Литвинова, Гайдуков И.О., Т.А. Воронина, Т.А. Гудашева. Новое производное оксимов 4-бензоилпиридинов ГИЖ-298, обладающее противосудорожной активностью // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2017**, № 1, Стр. 22-26.
47. **Г.В. Мокров**, О.А. Деева, М.А. Яркова, Т.А. Гудашева, С.Б. Середенин. Транслокаторный белок TSPO 18 кДа и его лиганды: перспективный подход к созданию новых нейropsychотропных средств // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2018**, № 4, Стр. 3-27.
48. **Г.В. Мокров**, Н.М. Барабошкин, А. С. Пантлеев. Подходы к прогнозированию аффинности лигандов 18 кДа транслокаторного белка TSPO с целью создания молекул с нейropsychотропной активностью // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2019**, № 1, Стр. 22-30.
49. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Исследование влияния положения метокси-группы на кардиотропную активность соединения АЛМ-802 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2019**, № 1, Стр. 6-11.
50. **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, В.В. Барчуков, В.Н. Столярук, И.Б. Цорин, М.Б. Вититнова, С.А. Крыжановский, Т.А. Гудашева. Исследование кардиотропной активности орто-алкокси аналогов соединения АЛМ-802 // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2019**, № 4, Стр. 18-23.
51. В.В. Барчуков, И.Б. Цорин, А.М. Лихошерстов, М.Б. Вититнова, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский. Сравнительное изучение антиишемической активности триметазидина и соединения АЛМ-802 в условиях эндотелиальной дисфункции // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2019**, № 2, Стр. 23-27.
52. Л.Н. Грушевская, В.В. Аджиенко, М.С. Сергеева, Л.М. Гаевая, М.Е. Дуденкова, Е.Д. Денисенко, Н.И. Авдюнина, С.В. Минаев, **Г.В. Мокров**. Разработка методики определения родственных примесей в субстанции нового соединения с антиаритмической активностью АЛМ-802 // *Вестник ВолГМУ*, **2019**, Т. 72, № 4, Стр. 77-80.
53. И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, М.Б. Вититнова, А.М. Лихошерстов, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский. Кардиопротекторные эффекты соединения АЛМ-802 на моделях субэндокардиальной ишемии // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. **2021**, № 1, Стр. 18-22.
54. **Г.В. Мокров**. Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 1. Блокаторы кальциевых каналов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2021**, № 4, Стр. 3-17.

55. **Г.В. Мокров.** Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 2. Блокаторы HCN-каналов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2022**, № 2, Стр. 3-10.
56. **Г.В. Мокров.** Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 3. Блокаторы натриевых каналов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2022**, № 3, Стр. 3-9.
57. **Г.В. Мокров.** Кардиопротекторные средства с биароматической структурой. Часть 4. Блокаторы и модуляторы калиевых hERG-каналов // *Фармакокинетика и фармакодинамика*, **2022**, № 4, Стр. 3-19.

Патенты Российской Федерации на изобретения

58. С.Б. Середенин, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, О.А. Деева, С.А. Ярков, М.А. Яркова, В.П. Жердев, К.В. Алексеев, А.Д. Дурнев, Г.Г. Незнамов. «**1-Арилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамида с нейropsychотропной активностью**». Патент РФ № 2572076. Опубликовано **27.12.2015**.
59. С.Б. Середенин, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский, А.М. Лихошерстов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева, А.В. Сорокина, А.Д. Дурнев, В.П. Жердев, К.В. Алексеев. «**Бис(метоксибензиламиноалкил)амины, обладающие кардиотропной активностью**». Патент РФ № 2624438. Опубликовано **04.07.2017**.
60. С.Б. Середенин, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, И.О. Гайдуков, Т.А. Гудашева, Л.А. Жмуренко, **Г.В.Мокров.** «**Производные оксимов 4-бензоилпиридина, обладающие противосудорожной активностью, как средства лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний**». Патент РФ № 2643091. Опубликовано **31.01.2018**.
61. С.Б. Середенин, Т.А. Гудашева, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, Д.В. Юдина, А.С. Михеева, **Г.В. Мокров**, М.А. Яркова «**Фармацевтическая композиция на основе N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамида**». Патент РФ № 2689396. Опубликовано **28.05.2019**.
62. С.Б. Середенин, М.А. Яркова, П.Ю. Поварнина, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева. «**Лиганды транслокаторного белка TSPO, обладающие антидепрессивной и ноотропной активностью**». Патент РФ № 2699568. Опубликовано **06.09.2019**.
63. **Г.В. Мокров**, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, И.Г. Ковалев, Т.А. Гудашева, Т.А. Воронина, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. «**Производные кумарина, тиокумарина и хинолинона, обладающие противосудорожной активностью**». Патент РФ № 2720510. Опубликовано **30.04.2020**.
64. С.Б. Середенин, **Г.В. Мокров**, М.А. Яркова, А.С. Пантилеев, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. «**Дифенилпирроло[1,2-а]пиазин-3-карбоксамида – соединения, обладающие нейropsychотропной активностью, способы их получения**». Патент РФ № 2734240. Опубликовано **13.10.2020**.
65. Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, И.С. Кутепова, Л.Н. Неробкова, Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. «**Производные оксима дибензофуранона, обладающие противосудорожной и нейропротективной активностью**». Патент РФ № 2744758. Опубликовано **15.03.2021**.
66. Т.А. Воронина, И.Г. Ковалев, С.А. Литвинова, Л.Н. Неробкова, Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. «**Производные 4-фенилпирролидона, обладающие противосудорожной и ноотропной активностью, как средства лечения эпилепсии и пароксизмальных состояний**». Патент РФ № 2748419. Опубликовано **25.05.2021**.
67. С.Б. Середенин, В.В. Барчуков, **Г. В. Мокров**, С.А. Крыжановский, А.М. Лихошерстов, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. «**1-(Метоксибензил)-4-[2-((метоксибензил)амино)этил]пиперазины, обладающие антиаритмической активностью**», Патент РФ № 2751878. Опубликовано **19.07.2021**.
68. Л.Г. Колик, А.В. Надорова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, **Г.В. Мокров**, А.М. Лихошерстов, Т.А. Гудашева, С.А. Крыжановский, А.Д. Дурнев. «**Кардиотропное средство с анксиолитическими и анальгетическими свойствами**». Патент РФ № 2773018. Опубликовано **30.05.2022**.
69. Т.А. Воронина, Д.М. Ивашова, С.А. Литвинова, Л.А. Жмуренко, **Г.В. Мокров**, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. «**Аминоалкильные производные оксима дибензофуранона, обладающие противосудорожной активностью**». Патент РФ № 2773021. Опубликовано **30.05.2022**.
70. С.А. Крыжановский, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, **Г.В. Мокров**, А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин. «**Вещество, восстанавливающее физическую**

работоспособность после острого утомления». Патент РФ № 2784542. Опубликовано 28.11.2022.

71. С.Б. Середенин, В.В. Барчуков, Е.И. Барчукова, **Г.В. Мокров**, С.А. Крыжановский, В.Н. Столярук, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева, А.Д. Дурнев. **«Бис(алкоксибензил)алкандиамины, обладающие кардиотропной активностью»**. Патент РФ № 2791576. Опубликовано **10.03.2023**.
72. С.Б. Середенин, **Г.В. Мокров**, Т.А. Воронина, С.А. Литвинова, Л.А. Жмуренко, В.Е. Бирюкова, С.В. Шангин, О.С. Григоркевич, Т.А. Гудашева, Ю.В. Вахитова. **«Циннамоильные производные оксима дибензофуранона, обладающие противосудорожной активностью»**. Патент РФ № 2810250. Опубликовано **25.12.23**.
73. **Г.В. Мокров**, М.А. Яркова, Ю.В. Вахитова, С.Б. Середенин, К.В. Алексеев, Е.В. Блынская, С.В. Тишков, С.В. Минаев, В.Б. Маркеев. **«Фармацевтическая композиция на основе N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-а]пиразин-3-карбоксамид»**. Патент РФ № 2811453. Опубликовано **11.01.24**.
74. С.Б. Середенин, **Г.В. Мокров**, М.А. Яркова, А.С. Пантिलеев, Т.А. Гудашева, Ю.В. Вахитова. **«Пирроло[1,2-а]пиразин-содержащие лиганды транслокаторного белка 18 кДа, обладающие анксиолитической активностью»**. Патент РФ № 2812083. Опубликовано **22.01.24**.
75. **Г.В. Мокров**, В.В. Барчуков, С.А. Крыжановский, С.И. Бобровский, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева. **«Органические соли N¹-(2,3,4-триметоксибензил)-N²-{2-[(2,3,4-триметоксибензил)амино]этил}-1,2-этандиамина»**. Патент РФ № 2813347. Опубликовано **12.02.2024**.
76. **Г.В. Мокров**, В.В. Барчуков, Е.И. Барчукова, С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова, И.Б. Цорин, Т.А. Гудашева. **«2,2'-Окси- и 2,2'-тио-бис(N-(2,3,4-триметоксибензил)этан-1-амины), обладающие кардиотропной активностью»**. Патент РФ № 2813348. Опубликовано **12.02.2024**.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ADMET	– absorption, distribution, metabolism, excretion, toxicity (всасывание, распределение, метаболизм, выведение, токсичность)
hERG	– калиевые каналы, кодируемые геном hERG (human ether-a-go related gene)
3 β -HSD	– 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа
DS	– Docking score; характеристика энергии связывания «лиганд–рецептор» в молекулярном докинге
LD ₅₀	– Полулетальная доза
PDB	– Protein Data Bank
SAR	– связь «структура-активность»
TSPO	– 18 кДа транслокаторный белок
АК	– тест антагонизма с коразолом
АФС	– активная фармацевтическая субстанция
БСЛ	– биароматические соединения с линкером
в/б	– внутрибрюшинно
в/в	– внутривенно
ГАМК	– γ -аминомасляная кислота
ГЛФ	– готовая лекарственная форма
МЭШ	– тест максимального электрошока
ОП	– тест «открытое поле»
ПКЛ	– тест «приподнятый крестообразный лабиринт»
ПЭП	– противозепилептические препараты
ССЗ	– сердечно-сосудистые заболевания
ЦНС	– центральная нервная система