

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0225U001643

Державний реєстраційний номер: 0122U001220

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 04-02-2025

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Проведення розрахунків біологічної активності синтезованих сполук з нуклеотидами, розробка методів синтезу кластерних сполук ренію та дослідження реакцій отриманих сполук з різними фрагментами РНК

Початок етапу: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара

Код за ЄДРПОУ: 02066747

Місцезнаходження: проспект Гагаріна, буд. 72, м. Дніпро, Дніпровський р-н., Дніпропетровська обл., 49010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380563749800, 380563749850

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Міністерство освіти і науки України

Код за ЄДРПОУ: 38621185

Місцезнаходження: проспект Перемоги, буд. 10, м. Київ, 01135, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380444813221

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2201040

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 910.000
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Синтез N,O,S-вмісних гетероциклів та дослідження їх взаємодії з нуклеїновими кислотами

Назва роботи англійською:

Synthesis of N,O,S-containing heterocycles and study of their interaction with nucleic acids

Реферат українською:

Результатом звітнього етапу НДР є квантово-хімічне моделювання синтезованих сполук до біологічних мішеней з нуклеотидами (аміноацил-тРНК-синтетаза, ДНК-гіраза, полімераза), прогностичні розрахунки фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів, гострої токсичності та лікоподібності, що надало змогу визначитися у подальших напрямках структурної модифікації молекул та біологічних досліджень. При цьому встановлено, що 2-(3-R-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)аніліни проявляють високу антибактеріальну активність щодо *St. aureus* (МІК від 5,2 до 62,4 мкМ), 6-заміщені 5,6-дигідротетразоло[1,5-с]хіназоліни – високу фунгіцидну активність щодо *Nakaseomyces glabrata* (МІК від 0,37 до 0,47 мкМ), перевищуючи стандартні препарати (цифлосазін, амфотерицин В, каспофунгін і мікафунгін). На основі результатів квантово-хімічних досліджень обґрунтовані механізми протікання реакцій гетероциклізації, нуклеофільного розщеплення, які послужили основою для синтезу нових гетероциклів (2-(3-R-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)аніліни, заміщені 5,6-дигідро[1,2,4]триазино-(тетразоло-)[1,5-с]хіназоліни, гідропіримідинони/тіони/селенони та інші. Проведене квантово-хімічне моделювання до інших біологічних мішеней (цитохроми, ЦОГ-1 та 2, Rab-9A, 50S рибосомний білок L19, стерол 14-альфа-деметилаза та інші), розроблені методи синтезу 2-[[[(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)алкіл]-тіо]карбонових кислот, 2(3,4)-(2-R-5,6-дигідро[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензойних кислот, заміщених тіовмісних птеридинів, заміщених хінонімінів/оксимів та виявлені сполуки з високою протизапальною, гепатопротекторною та діуретичною дією. Проведений аналіз взаємозв'язку між структурою та активністю виявив ключові молекулярні особливості, що посилюють зазначені види активності та підтверджує перспективність подальшої структурної модифікації цих сполук.

Реферат англійською:

The result of the reporting stage of the research is quantum chemical modeling of the synthesized compounds for biological targets with nucleotides (aminoacyl-tRNA synthetase, DNA gyrase, polymerase), predictive calculations of physicochemical and pharmacokinetic parameters, acute toxicity and drug-like properties, which made it possible to determine further directions of structural modification of molecules and biological research. It was found that 2-(3-R-1H-[1,2,4]-triazol-5-yl)anilines exhibit high antibacterial activity against *St. aureus* (MIC 5.2-62.4 μM), 6-substituted 5,6-dihydratetrazolo[1,5-c]quinazolines - high fungicidal activity against *Nakaseomyces glabrata* (MIC 0.37-0.47 μM), exceeding standard drugs (ciprofungin, amphotericin B, caspofungin and micafungin). On the basis of the results of quantum chemical studies, the mechanisms of heterocyclization and nucleophilic cleavage reactions were substantiated, which served as a basis for the synthesis of new heterocycles (2-(3-R-1H-[1,2,4]triazol-5-yl)anilines, substituted 5,6-dihydro[1,2,4]triazino(tetrazolo-)[1,5-c]quinazolines, hydropyrimidinones/thiones/selenones, and others). Quantum chemical modeling was performed for other biological targets (cytochromes, COX-1 and 2, Rab-9A, 50S ribosomal protein L19, sterol 14-alpha-demethylase, etc.), and methods for the synthesis of 2-[[[(3-R-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)alkyl]thio]-carboxylic acids were developed, 2(3,4)-(2-R-5,6-dihydro[1,2,4]triazolo[1,5-c]-quinazolin-5-yl)benzoic acids, substituted thiourea-containing pteridines, substituted quinonimines/oximes, and compounds with high anti-inflammatory, hepatoprotective and diuretic effects were identified. The analysis of the structure-activity relationship revealed key molecular features that enhance these activities and confirms the prospects for further structural modification of these compounds.

Індекс УДК: 546.12, 547.7/.8, 577.113;577.123;547.963.3

Коди тематичних рубрик:31.17.15.33, 31.21.27, 31.23.29

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Оковитий Сергій Іванович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Методики синтезу нових сполук, що включають фрагменти N,O,S-гетероциклів та дослідження їх біологічної активності

Назва НТП англійською: Methods for the synthesis of new compounds that include N,O,S-heterocycles and the study of their biological activity

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Виробництво основних органічних хімічних речовин, комбінаторна та медична хімія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Розроблено низку зручних та простих способів синтезу органічних сполук, вперше отримані представники нових гетероциклічних систем (дигідропіримідинони/тіони/селенони, карбоксилзаміщені птеридинтіони, 2-(3-R-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)аніліни, 2-((1-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)-алкіл)тіо)карбонові кислоти, заміщені 5,6-дигідро[1,2,4]триазино-(тетразоло-)[1,5-с]хіназоліни). Вперше показано, що нові N,O,S-гетероцикли згідно проведеного квантово-хімічного моделювання до біологічних мішеней (аміноацил-тРНК-синтетаза, ДНК-гіраза, полімераза, цитохроми, ЦОГ-1 та 2, EGFR, RET, Rab-9A, 50S рибосомний білок L19, стерол 14-альфа-деметилаза та інші), проявляють поліфармакологічну (протизапальну, гепатопротекторну, діуретичну) дію, що підтверджується експериментальними біологічними дослідженнями. Зроблені прогностичні розрахунки фізико-хімічних та фармакокінетичних параметрів, гострої токсичності та лікоподібності надали змогу визначитися у подальших напрямках структурної модифікації молекул. Встановлено, що прогнозовані інгібітори ДНК-гірази - 2-(3-R-1H-[1,2,4]-триазол-5-іл)аніліни, виявили високу антибактеріальну активність щодо *St. aureus* (МІК від 5,2 до 62,4 мкМ) конкуруючи із ципрофлоксацином (МІК 4,7 мкМ), а висока їх спорідненість до рецепторів тирозинкіназ (EGFR та RET) підтвердила значну протипухлинну активність щодо клітинних ліній недрібноклітинного раку легень (logGI50 від -5,66 до -4,72). Показано, що заміщені 5,6-дигідротетразоло[1,5-с]хіназоліни виявили протимікробну та фунгіцидну дію щодо *Nakaseomyces glabrata* (*Candida glabrata*) з МІК від 0,37 до 0,47 мкМ, що у 20 разів більше, ніж стандартні препарати, такі як амфотерицин В, каспофунгін і мікафунгін.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Створення принципово нової продукції (матеріалів, технологій тощо) для забезпечення експортного потенціалу та заміщенню імпорту

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: Хімічні компанії, Інститут органічної хімії НАН України, Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України, Enamine Ltd., Укроргсинтез

Перспективні ринки: Україна, ЄС

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

ІХ. Бібліографічний опис

1. Krasovska N., Berest G., Belenichev I., Severina H., Nosulenko I., Vosokoboinik O., Okovytyy S., Kovalenko S. 5 + 1-heterocyclization as preparative approach for carboxy-containing triazolo[1,5-c]quinazolines with anti-inflammatory activity, *European Journal of Medicinal Chemistry* 2024, 266, 116137.
2. Grytsak O., Shabelnyk K., Severina H., Ryzhenko V., Voskoboinik O., Belenichev I., Kovalenko S., Oksenykh V., Kamyshnyi O. Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-Inflammatory Activity of Novel [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines, *Pharmaceuticals* 2024, 17, 1437.
3. K.V. Dil, V.A. Palchykov, O,S,Se-containing Biginelli products based on cyclic α -ketosulfone and their postfunctionalization, *Beilstein J. Org. Chem.* 2024. – Vol. 20. – P. 2143–2151.
4. N. Shtemenko, C. Galiana-Rosello, A. Gil-Martínez, S. Blasco, J. Gonzalez-García, H. Velichko, O. Holichenko, O. Shtemenko, E. García-España, Two rhenium compounds with benzimidazole ligands: synthesis and DNA interactions, *RSC Adv.* 2024, 14, 19787-19793.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Оковитий Сергій Іванович

д. х. н., 02.00.03

Перелік осіб-виконавців

Аніщенко Андрій Олександрович

(к. х. н., 02.00.03)

Борисенко Ірина Олександрівна

(02.00.03)

Гапонов Олександр Олексійович

(к. х. н., 02.00.03)

Діль Катерина Володимирівна

(д.філософ, 102)

Коваленко Сергій Іванович

(д.фарм.н., 15.00.02)

Коптева Світлана Дмитрівна

(к. х. н., 02.00.03)

Оковитий Сергій Іванович

(д. х. н., 02.00.03)

Пальчиков Віталій Олександрович

(д. х. н., 02.00.03)

Штеменко Наталія Іванівна

(д.б.н., 03.00.04)

Відповідальний за підготовку

Карась Л. М.

облікових документів

Телефон

+38 (050) 454-30-93

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

