Облікова картка ДіР

Image not found or type unknow

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U105235

Державний реєстраційний номер: 0117U004134

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 15-06-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Молекулярний дизайн та віртуальний скринінг ряду похідних 2-(піперазин-1-іл)хіназоліну, що містить залишки фторовмісних бета- або гама-амінокислот. Синтез фторовмисних бета -, гама-амінокислот. Аналіз структурної інформації щодо протеїнкіназ, молекулярне моделювання та віртуальний скринінг планарних поліциклічних систем (ППС, індолохіноксаліни, нафталіміди, флуоренони) як їх лігандів та лігандів ДНК. Відбір перспективних класів ППС як об'єктів дослідження. Скринінг in vitro раніше синтезованих сполук як потенційних протизапальних агентів. Збір та селекція даних, щодо лігандів ДНК та протеїнкіназ для формування бази даних необхідних для побудови фармакофорних та QSAR моделей. Реалізація та валідація відповідних моделей щодо профілактичної противірусної активності, терапевтичної противірусної активності, індукції інтерферону і токсичності для різноманітних планарних поліциклічних сполук. Структурна та фізико-хімічна інтерпретація кінцевих моделей.

Початок етапу: 01.2017

Закінчення етапу: 12.2017

Вид звітного документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Фізико-хімічний інститут ім. О. В. Богатського Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03534535

Місцезнаходження: Люстдорфська дорога, буд. 86, м. Одеса, Одеська обл., 65080, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380487662044

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національна академія наук України

Код за ЄДРПОУ: 00019270

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 54, м. Київ, 01061, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442343243

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)

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 932.935

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Синтез, структура, властивості та молекулярні механізми дії нових антитромботичних і противірусних засобів.

Назва роботи англійською:

Synthesis, structure, properties and molecular mechanisms of action of new antithrombotic and antiviral agents.

Реферат українською:

Розроблено ефективний метод синтезу 6-нітро-2-(4-Boc-піперазин-1-іл)-3H-хіназолін-4-ону. Використання предкаталізатора XantPhos-Pd-G3 призводить до отримання цільового продукту з більшим виходом, в порівнянні з застосуванням каталітичної системи Pd2(dba)3.CCl3-Xantphos. Таким чином замість п'яти стадійної схеми синтезу 6-аміно-2-(піперазин-1-іл)хіназолін-4-ону було використано дві стадійна. Також синтезовано: 6-аміно-4-феніл-2-(піперазин-1-іл)хіназолін, □-(фторфеніл)-□-аланіни, □-(трифторметил)-□-аланін та □-(фторфеніл)-□-аміномасляні кислоти. Виявлені потенційні інтеркалятори ДНК, які проявляють афінітет до протеїнкіназ сімейства JNK та мають здатність інгібувати синтез прозапальних цитокінів (IL-6 та TNF) in vitro та інгібують розвиток запалення в тесті карагінанового набряку лапи. Зібрано інформацію та досліджено 167 інтеркаляторів ДНК. Кожна молекула містила поліциклічний плоский фрагмент, пов'язаний з основною аміногрупою, щоб забезпечити оптимальну взаємодію з нуклеїновою кислотою. Виявлено 161 сполуку з константами зв'язування lg(Ki)≥4, що дозволило використовувати дані сполуки для розробки фармакофорної моделі. Як структурні фільтри використовувалася: кількість конденсованих кілець (2-5), донорів H-зв'язку (0-3), акцепторів H-зв'язку (2-6), число зв'язків, що обертаються (3-12) та молекулярна маса (268-443). Класифікаційна дво-класова модель побудована з використанням даних по противірусній активності 117 сполук. Як дескриптори машинного методу навчання використовували SiRMS і Random Forest. Набір даних був випадковим чином розбитий на навчальні та тестові вибірки з відношенням приблизно 4:1. Збалансована точність передбачення для тестової вибірки дорівнює 0.78. Усі розроблені моделі застосовані для скринінгу набору даних з 3207605 сполук, який містять бази даних BioinfoDB (3207317 сполук) і PCIdb (288 віртуальних сполук). За результатами поетапного скринінгу відібрано 55 сполук для яких передбачена розчинність в воді була більше, ніж 10-5 моль/л.

Реферат англійською:

An effective method for the synthesis of 6-nitro-2-(4-Boc-piperazin-1-yl)-3H-quinazolin-4-one has been developed. The use of pre-catalyst XantPhos-Pd-G3 leads to the target product with a higher yield, compared with the use of the catalytic system Pd2(dba)3.CCl3-Xantphos. Thus, instead of a five-step scheme for the synthesis of 6-amino-2-(piperazin-1-yl)quinazolin-4-one, two stages were used. Also synthesized: 6-amino-4-phenyl-2-(piperazin-1-yl)quinazoline, □-(fluorophenyl)-□-alanine, □-(trifluoromethyl)-□-alanine and □-(fluorophenyl)-□-aminobutyric acids. Potential DNA intercalators that have an affinity for JNK family protein kinases and have the ability to inhibit the synthesis of proinflammatory cytokines (IL-6 and TNF) in vitro and inhibit the development of inflammation in the carrageenan edema of the paw have been identified. Information was collected and 167 DNA intercalators were investigated. Each molecule contained a polycyclic planar moiety linked to a major amino group to ensure optimal interaction with the nucleic acid. 161 compounds with binding constants lg (Ki) ≥4 were identified, which allowed the use of these compounds to develop a pharmacophore model. As structural filters were used: the number of condensed rings (2-5), H-bond donors (0-3), H-bond acceptors (2-6), the number of rotating bonds (3-12) and molecular weight (268-443). The two-class classification model was constructed using data on the antiviral activity of 117 compounds. SiRMS and Random Forest were used as descriptors of the machine learning method. The data set was randomly divided into training and test samples with a ratio of approximately 4:1. The balanced prediction accuracy for the test sample is 0.78. All developed models are used for screening a

data set of 3207605 compounds, which contains databases BioinfoDB (3207317 compounds) and PCIdb (288 virtual compounds). According to the results of stepwise screening, 55 compounds were selected for which the predicted solubility

Індекс УДК: 547.8, 547.891.2: 547.785.5: 547.621: 615.217: 577.32.17.012: 543.422.25:

Коди тематичних рубрик: 31.21.27.07

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Андронаті Сергій Андрійович

Науковий ступінь: д.х.н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Похідні 6-аміно-4-феніл-2-(піперазин-1-іл)хіназоліну. Похідні 6-аміно-2-(піперазин-1-іл)хіназолін-4-ону.

Назва НТП англійською: Derivatives of 6-amino-4-phenyl-2- (piperazin-1-yl) quinazoline. Derivatives of 6-amino-2-(piperazin-1-yl) quinazolin-4-one.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Матеріали

Галузь застосування: Медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: У звіті представлено дизайн, віртуальний скринінг та синтез ряду похідних 2-(піперазин-1-іл)хіназоліну, що містить залишки фторовмісних □- або □-амінокислот. Описано синтез фторовмисних □- □-амінокислот. Приведено аналіз структурної інформації щодо протеїнкіназ, молекулярне моделювання та віртуальний скринінг планарних поліциклічних систем як лігандів ДНК. Приведено дані скринінгу in vitro раніше синтезованих сполук як потенційних протизапальних агентів.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Створення принципово нової продукції (матеріалів, технологій тощо) для забезпечення експортного потенціалу та заміщенню імпорту, Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2017

Закінчення етапу: 12.2017

Споживачі продукції: Фармацевтичні підприємства. Вищі навчальні заклади

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обгрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

Klimenko K., Lyakhov S., Shibinskaya M., Karpenko A., Marcou G., Horvath D., Zenkova M., Goncharova E., Amirkhanov R., Krysko A., Andronati S., Levandovskiy I., Polishchuk P., Kuz'min V., Varnek A. Virtual screening, synthesis and biological evaluation of DNA intercalating antiviral agents. Bioorganic & Med. Chem. Letters. - 2017.- Vol. 27. - P. 3915 – 3919.

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи Андронаті Сергій Андрійович
д.х.н., 02.00.10

Перелік осіб-виконавців

Іллюшко Наталія Олександрівна

Кабанова Тетяна Анатоліївна
(к. б. н.)

Карпенко Олександр Сергійович
(к. х. н.)

Корнілов Олександр Юрійович

Крисько Андрій Арнольдович
(к. х. н.)

Крисько Ольга Леонтіївна
(к. б. н.)

Кузьмін Віктор Євгенович
(д. х. н., 02.00.03)

Ляхов Сергій Анатолієвич
(к.х.н., 02.00.10)

Михайлова Тетяна Вікторовна
(к. х. н.)

Павловський Віктор Іванович
(к. х. н.)

Шибінська Марина Олегівна
(к. х. н.)

Відповідальний за підготовку облікових документів Іллюшко Н. О.

Телефон +38 (067) 724-39-55

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

