

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0220U104584

Державний реєстраційний номер: 0120U104978

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 23-12-2020

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Синтез нових заміщених електронодефіцитних імідазолів та їх антивірусна активність

Початок етапу: 11.2020

Закінчення етапу: 12.2020

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, буд. 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380445599800, 380445585388

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національний фонд досліджень України

Код за ЄДРПОУ: 42734019

Місцезнаходження: вул. Бориса Грінченка, 1, м. Київ, Київська обл., 01001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442981622

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): 2201300

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1661.14
--

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Дизайн та синтез нових електронодефіцитних азолів, активних проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції

Назва роботи англійською:

Design and synthesis of new electron-deficient azoles active against viruses causing opportunistic infections

Реферат українською:

Проведено синтез нових похідних 4,5-дисульфонілзаміщених імідазолів та імідазолів, які містять трифенілфосфонієву групу у положенні 4. На основі амідів карбонових кислот конденсацією їх з формальдегідом були синтезовані вихідні сполуки – N-хлорметилкарбоксаміди, які надалі введенні в реакцію із сульфінатами натрію або трифенілфосфіном для отримання відповідних амідів загальної формули $RC(O)NHCH_2EWG$. Знайдено, що такі конденсації швидко протікають в ацетонітрилі або бензолі при кип'ятінні і дають з високими виходами очікувані ациламінометилсульфони або ациламінометилфосфонієві солі, які були перетворені у відповідні імідоїлхлориди та імідоїлізотіоціанати, з наступним введенням в реакцію гетероциклізації з одержанням похідних 5-меркаптоімідазолу. Була проведена оптимізація умов реакції з метою пошуку найбільш придатних основ, розчинників та каталізаторів. Синтезовані нові похідні імідазолу з електроноакцепторними замісниками були очищені та спектрально підтверджені. За допомогою методів машинного навчання та широкого спектру молекулярних дескрипторів побудовано ряд QSAR моделей для передбачення противірусної активності похідних імідазолу проти цитомегаловірусу людини та вірусу вітряної віспи, в результаті чого ідентифіковано та запропоновано для подальших досліджень 20 електронодефіцитних похідних імідазолу з потенційною противірусною активністю. Активність п'яти синтезованих представників імідазолу була досліджена *in vitro* по відношенню до таких вірусів: Human cytomegalovirus (HCV, strain AD169), Herpes simplex virus 1 (HSV, strain E-377), Varicella-Zoster virus (VZV, strain Ellen). Методом молекулярного докінгу проаналізовано ряд ферментів і білків: терміназного білка pUL89, CK1, CK2, CDK1, CDK2, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK12, і CDK13, що можуть бути задіяні в механізмах реплікації вірусу вітряної віспи та цитомегаловірусу в інфікованих клітинах.

Реферат англійською:

4,5-Disulfonyl-substituted imidazole derivatives and imidazoles with a triphenylphosphonium group in 4th position were synthesized. The starting compounds, N-chloromethylcarboxamides, were synthesized on the basis of carboxylic acid amides by their condensation with formaldehyde. The carboxamides were further reacted with sodium sulfinates or triphenylphosphine to obtain the corresponding amides of general formula $RC(O)NHCH_2EWG$. Such condensations have been found to proceed rapidly in acetonitrile or benzene under refluxing conditions and give high yields of the expected acylaminomethylsulfones or acylaminomethylphosphonium salts, which have been converted to the corresponding imidoyl chlorides and imidoyl isothiocyanate. The reaction conditions were optimized in order to find the most suitable bases, solvents and catalysts. New synthesized imidazole derivatives with electron-accepting substituents were purified and spectrally confirmed. Using machine learning methods and a wide range of molecular descriptors, a number of QSAR models were constructed to predict the antiviral activity of imidazole derivatives against human cytomegalovirus and varicella virus. As a result, 20 electron-deficient imidazole derivatives with potential antiviral activity were identified and proposed for further research. The activity of the five synthesized imidazoles was studied *in vitro* against the following viruses: Human cytomegalovirus (HCV, strain AD169), Herpes simplex virus 1 (HSV, strain E-377), Varicella-Zoster virus (VZV, strain Ellen). A number of enzymes and proteins were analyzed by molecular docking: pUL89 terminus protein, CK1, CK2, CDK1, CDK2, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8, CDK9, CDK12, and CDK13, which may be involved in the replication mechanisms of Varicella-Zoster virus and Human

cytomegalovirus.

Індекс УДК: 547.73, 578.1

Коди тематичних рубрик: 31.21.27.05, 31.27.20

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Броварець Володимир Сергійович

Науковий ступінь: д.х.н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові 4,5-дисульфонілзаміщені імідазоли та похідні імідазолу з трифенілфосфонієвою групою у положенні 4, активні проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції

Назва НТП англійською: New 4,5-disulfonyl-substituted imidazoles and imidazole derivatives, with a triphenylphosphonium group in 4th position, active against viruses that cause opportunistic infections

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Органічна хімія; біологічна хімія

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: За допомогою методів машинного навчання та широкого спектру молекулярних дескрипторів побудовано ряд QSAR моделей для передбачення протівірусної активності похідних імідазолу проти цитомегаловірусу людини та вірусу вітряної віспи, в результаті чого ідентифіковано та запропоновано для подальшого синтезу й досліджень 20 електрондефіцитних похідних імідазолу з потенційною протівірусною активністю. Синтезовано нові похідні 4,5-дисульфонілзаміщених імідазолів та імідазоли з трифенілфосфонієвою групою у положенні 4. Серед 5 протестованих in vitro сполук знайдені 2 найбільш перспективні речовини для подальшого вивчення – 5-мезил-4-(нафталін-2-ілсульфоніл)-2-феніл-1H-імідазол та S-(2 феніл-4-тозил-1H-імідазол-5-іл)етантіоат. Методом молекулярного докінгу встановлено, що похідні імідазолу можуть ефективно розташовуватись в субстратних центрах тимідилатсинтази і тимідинкінази вірусу вітряної віспи, а також в АТФ-зв'язуючих центрах казеїнкіназ та циклін-залежних кіназ людини.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Економія матеріалів, 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:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: Медична хімія, Інститути медико-біологічного спрямування

Перспективні ринки: Україна, США

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:

IX. Бібліографічний опис

1. Е. Р. Абдурахманова, М. Ю. Бруснаков, С. А. Чумаченко, О. В. Головченко, С. Г. Пільо, В. С. Броварець. Застосування 5-гідроксиалкіламіно-1,3-оксазолів як ефективних антицитомегаловірусних препаратів. // Патент на корисну модель. 2020, N145157 від 25.11.2020. – Бюл №22.
2. E. R. Abdurakhmanova, M. Y. Brusnakov, O. V. Golovchenko, S. G. Pilyo, N. V. Velychko, E. A. Hariden, M. N. Prichard, S. H. James, V. V. Zhirnov, V. S. Brovarets. Synthesis and in vitro anticitomegalovirus activity of 5-hydroxyalkylamino-1,3-oxazoles derivatives. // Med. Chem. Res. 2020. – V.29, №9. – P. 1669-1675. <https://doi.org/10.1007/s00044-020-02593-6>

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Вовк Андрій Іванович
д.х.н., 02.00.10

Перелік осіб-виконавців

Булденко Владислав Миколайович
(к.х.н., 02.00.10)

Велігіна Євгенія Сергіївна

Жирнов Віктор Валентинович
(д. мед. н., 14.03.06)

Зябров Володимир Стефанович
(к.х.н., 02.00.03)

Качаєва Марина Володимирівна
(02.00.10)

Кобзар Олександр Леонідович
(к. х. н., 02.00.10)

Ковалішин Василь Володимирович
(к.х.н., 02.00.10)

Пільо Степан Григорович
(к.х.н., 02.00.03)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Бондаренко О.М.

Телефон

+38 (044) 573-27-01

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності

