

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U106656

Державний реєстраційний номер: 0120U104978

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-12-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 2

Назва етапу: Отримання заміщених електронодефіцитних оксазолів як потенційних антивірусних агентів. Отримання заміщених електронодефіцитних тіазолів, хімічна модифікація азолів і оцінка взаємозв'язку між їх структурою та антивірусною активністю.

Початок етапу: 01.2021

Закінчення етапу: 12.2021

Вид звітного документа: Остаточний 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, 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, 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.): 4744.500

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:

Розроблено препаративні методи синтезу нових 4,5-дисульфонілзаміщених імідазолів та азолів, які містять трифенілфосфонієву групу в положенні 4. Розроблено та вдосконалено препаративні методи синтезу нових 5-аміно-, 5 сірковмісних оксазолів, які містять в різних положеннях кільця ціано-, естерну, фосфорильну, тіо-, а також сульфонільну групи. Удосконалено методики отримання нових трисульфонілзаміщених тiazолів. Побудовано ряд QSAR моделей для передбачення противірусної дії похідних азолів проти цитомегаловірусу, вірусу вітряної віспи, вірусів простого герпесу, папіломавірусу, вірусу Зіка, в результаті чого запропоновано для подальших досліджень 20 імідазолів, 69 оксазолів та 31 тiazолів з потенційною активністю, серед яких виявилися сполуки зі значною дією. Активність похідних імідазолу, оксазолу та тiazолу була досліджена *in vitro* по відношенню до цитомегаловірусу, вірусу сказу, вірусу простого герпесу та вірусу вітряної віспи, серед яких виявлено речовини з високою противірусною дією, які в деяких випадках перевищують активність контрольних препаратів. Проаналізовано ряд ферментів і білків, що можуть бути задіяні в механізмах противірусної дії азолів. Встановлено, що похідні імідазолу можуть ефективно розташовуватись в субстратних центрах тимідилатсинтази і тимідинкінази вірусу вітряної віспи, а також в АТФ-зв'язуючих центрах казеїнкінази та циклін-залежних кіназ людини. З'ясовано, що похідні оксазолу та тiazолу є інгібіторами CK2, CDK1, CDK2, CDK9, p38 MAP кінази та mTOR. Робота виконана на високому науковому рівні з використанням сучасних методів.

Реферат англійською:

Preparative methods for the synthesis of new 4,5-disulfonyl-substituted imidazoles and azoles containing triphenylphosphonium group at the 4 position have been developed. Preparative methods for the synthesis of new 5-amino-, 5-sulfur-containing oxazoles containing cyano-, ester, phosphoryl, thio-, and sulfonyl groups at the different positions have been developed and improved. Methods for obtaining new trisulfonyl-substituted thiazoles have been improved. A number of QSAR models have been developed to predict the antiviral activity of azole derivatives against Cytomegalovirus, Varicella-Zoster Virus, Herpes Simplex Virus, Papillomavirus, Zika Virus, resulting in the identification for further research of 20 imidazoles, 69 oxazoles and 31 thiazoles with potential activity, among which compounds with significant action were found. The activity of imidazole, oxazole and thiazole derivatives has been investigated *in vitro* against Cytomegalovirus, Rabies Virus, Herpes Simplex Virus and Varicella-Zoster Virus, including substances with high antiviral activity, which in some cases exceed the activity of control drugs. A number of enzymes and proteins that may be involved in the antiviral mechanisms of azoles have been analyzed. It has been shown that imidazole derivatives can be efficiently located in the substrate centers of thymidylate synthase and thymidine kinase of Varicella-Zoster Virus, as well as in ATP-binding centers of casein kinases and cyclin-dependent human kinases. Oxazole and thiazole derivatives have been demonstrated to be inhibitors of CK2, CDK1, CDK2, CDK9, p38 MAP kinase and mTOR. The work is performed at a high scientific level using modern methods.

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 електронодефіцитні похідні імідазолу, оксазолу та тіазолу, активні проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції.

Назва НТП англійською: New electron-deficient derivatives of imidazole, oxazole and thiazole, 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: Синтезовані азоли характеризуються високою противірусною активністю, зокрема трифеніл(2-феніл-5-(пропілтіо)-1Н-імідазол-4-іл)фосфоній йодид володіє кращою антивірусною активністю порівняно із стандартними препаратами Ганцикловір і Ацикловір по відношенню до цитомегаловірусу людини, простого герпесу 1 та вірусу вітряної віспи; 5 ((2 гідроксиетил)-аміно)-2-(4-метилфеніл)-1,3-окса-зол-4-карбонітрил (SI50 > 3125) і 5 ((2 гідроксиетил)(метил)аміно)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (SI50 > 3125) у 7 разів ефективніші за ганцикловір (SI50 > 463) проти цитомегаловірусу; 3 ((4 (діетоксифосфорил)-2-феніл-1,3-оксазол-5-іл)аміно)-пропанова кислота є набагато активнішою щодо вірусу вітряної віспи (SI50 > 3125) порівняно з цидофовіром (SI50 > 20); N бензил-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол-2-сульфоніламід володіє вищою противірусною активністю (SI50 > 2218) щодо цитомегаловірусу порівняно з ганцикловіром (SI50 > 249).

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. Pilyo S.G., Kozachenko O.P., Zhirnov V.V., Kachaeva M.V., Kobzar O.L., Vovk A.I., Brovarets V.S. Synthesis and anticancer activity of 5-sulfonyl derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylates // Ukr. Bioorg. Acta. – 2020. – Vol. 15, N 2. – P. 13–21. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2020.02.013>
2. Kornii Y.E., Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Rusanov E. B., Brovarets V.S. New Heterocyclization Reactions of N π -Substituted N-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)ureas with Aliphatic Amines // Russ. J. Gen. Chem. – 2021. – Vol. 91, №6. – P. 966–970. <https://doi.org/10.1134/S1070363221060025>
3. Shablykin O.V., Chumachenko S.A., Brovarets V.S. Reactions of New N π -(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)amides with Aliphatic Amines // Russ. J. Gen. Chem. – 2021. – Vol. 91, №9. – P. 1607–1612. <https://doi.org/10.1134/S1070363221090012>
4. Zhirnov V.V., Velihina Ye.S., Mitiukhin O.P., Brovarets V.S. Intrinsic drug potential of oxazolo[5,4-d]pyrimidines and oxazolo[4,5-d]pyrimidines // Chem. Biol. Drug Des. – 2021. – Vol. 98, №4. – P. 561–581. <https://doi.org/10.1111/cbdd.13911>
5. Semenyuta I.V., Trush M.M., Hodyna D.M., Kachaeva M.V., Metelytsia L.O., Brovarets V.S. In vitro and in silico study of 1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium salts as potential inhibitors of *Candida albicans* transglycosylase // Ukr. Bioorg. Acta. – 2021. – Vol. 16, №1. – P. 25–33. <https://doi.org/10.15407/bioorganica2021.01.025>
6. Велігіна Є.С., Качаєва М.В., Пілюс С.Г., Жирнов В.В., Броварець В.С. Розробка, синтез та in vitro противірусний скринінг похідних оксазоло[4,5-d]піримідину. В кн. «Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали» / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2021. С. 9–15. <https://bpci.kiev.ua/wp-content/uploads/2021/08/monograph2021.pdf>
7. Корній Ю. Є. Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю: дис. доктора філософії: 102 Хімія / Корній Юрій Євгенович. – Київ, 2021. – 154с.
8. Велігіна Є., Жирнов В., Зябров В., Броварець В. Синтез та властивості нових оксазоло[4,5-d]-піримідинів та піразоло[1,5-a][1,3,5]тріазинів / «Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. В.Д. Орлова». – 2021. – С. 31. <https://drive.google.com/file/d/1kLBZw55Qu75NXvurjzF80vwPdKVRkeT/view>

Х. 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

