

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0224U032926

Державний реєстраційний номер: 0124U003835

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 11-12-2024

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Молекулярне моделювання, синтез похідних тіазолу і тіазолідину, відбір сполук із селективністю дії на клітини мієлопроліферативних новоутворень з мутаціями в генах JAK2, CALR, MPL

Початок етапу: 08.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Вид звітнього документа: Проміжний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біології клітини Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 25255758

Місцезнаходження: вул. Драгоманова, буд. 14/16, м. Львів, Львівська обл., 79005, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380322612108, 380322728508, 380322740363

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, 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.): 1961.289

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Молекулярний дизайн, синтез і доклінічні випробування нових похідних тiazолу і тiazолідину із селективною дією на клітини мієлопроліферативних новоутворень

Назва роботи англійською:

Molecular design, synthesis and preclinical testing of new thiazole and thiazolidine derivatives with selective action on cells of myeloproliferative neoplasms

Реферат українською:

Виявлено сполуки з афінністю до мутованих білків CALR, JAK2 і MPL, що підтверджено молекулярним докінгом. Les-6650 продемонструвала високу афінність MolDock Score до CALR del52 (-88,7464), Les-3941 - до JAK2 V617F (-178,571) і MPL W515L/R (-113,751 та -240,016 відповідно). У порівнянні з відомими препаратами Delgocitinib і Baricitinib синтезовані сполуки показали конкурентоспроможні результати, що свідчить про їх потенціал у терапії мієлопроліферативних неоплазій (МПН). Розрахунки ADMET вказують, що Les-6650, Les-1495, Les-5463, Les 4339 відповідають ключовим правилам медичної хімії, включно з "п'яти правил" Ліпінського, що передбачає добру біодоступність при пероральному вживанні. Les-6650 виділяється збалансованими параметрами, такими як молекулярна маса, площа полярної поверхні (TPSA) та Fsp3, що свідчить про її потенціал для розчинності й поглинання. Виконавці синтезували понад 100 нових похідних тiazолідину та споріднених гетероциклічних систем, використовуючи реакції циклоконденсації, азосполучення, гідролізу та реакцією Кляйзена-Шмідта. Структури молекул підтверджені методами ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопії, хромато-мас-спектрометрії та рентгеноструктурного аналізу. Les-6650, Les-4339, Les-1495 і Les-5463 проявляють селективну токсичність щодо клітинних моделей МПН з мутаціями в гена CALR (del52, ins5). Les-1132 і Les-4339 показали селективну дію на модельні клітини із мутаціями JAK2 V617F та MPL (TPOR). Водночас ці сполуки не проявили значної токсичності до нормальних та пухлинних клітин інших типів ($\text{IC}_{50} > 50$ мкМ). Виявлено нові похідні тiazолу (Les-6547, Les-6557, Les-6563, Les-6564), які вибірково пригнічують життєздатність клітин колоректального раку, демонструючи низьку токсичність щодо псевдо-нормальних клітинних ліній. Отримані результати підтверджують перспективність синтезованих сполук для подальших досліджень як потенційних терапевтичних агентів для лікування МПН і деяких онкологічних захворювань, особливо з мутаціями в генах CALR, JAK2 і MPL.

Реферат англійською:

Compounds with affinity for mutated CALR, JAK2, and MPL proteins were identified, as confirmed by molecular docking. Les-6650 demonstrated high MolDock Score affinity for CALR del52 (-88.7464), Les-3941 for JAK2 V617F (-178.571), and MPL W515L/R (-113.751 and -240.016, respectively). Compared to known drugs Delgocitinib and Baricitinib, the synthesized compounds showed competitive results, indicating their potential in treating myeloproliferative neoplasms (MPNs). ADMET calculations suggest that Les-6650, Les-1495, Les-5463, and Les-4339 comply with key medicinal chemistry rules, including Lipinski's Rule of Five, which predicts good oral bioavailability. Les-6650 stands out due to balanced parameters such as molecular weight, topological polar surface area (TPSA), and Fsp3, indicating its potential for solubility and absorption. Over 100 new derivatives of thiazolidine and related heterocyclic systems were synthesized using cyclocondensation, azo-coupling, hydrolysis, and Claisen-Schmidt reactions. The ^1H - and ^{13}C -NMR spectroscopy, chromatographic-mass spectrometry, and X-ray crystallography were used to confirm the molecular structures of designed compounds. Les-6650, Les-4339, Les-1495, and Les-5463 exhibit selective toxicity toward MPN cell models with CALR mutations (del52, ins5). Les-1132 and Les-4339 showed selective action on model cells with JAK2 V617F and MPL (TPOR) mutations. At the same time, these compounds demonstrated no significant toxicity toward normal or tumor cells of other types ($\text{IC}_{50} > 50$ μM). New thiazole derivatives (Les-6547, Les-6557, Les-6563, Les-6564) were identified that selectively suppress

the viability of colorectal cancer cells while showing low toxicity toward pseudo-normal cell lines. The obtained results confirm the potential of the synthesized compounds for further investigation as therapeutic agents for the treatment of MPNs and certain cancers, particularly those with CALR, JAK2, and MPL mutations.

Індекс УДК: 577.2:616-006, 576.535, 615, 576.3/.7.086.83:612.014; 576.3/.7.086.83:591.04, 616-006, 577.1:615; 577.1:615.28

Коди тематичних рубрик: 34.15.51, 34.19.21, 34.45, 62.33.31, 76.29.49, 31.27.51

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Фінюк Наталія Степанівна

Науковий ступінь: к. б. н.

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Біологічно активні речовини

Назва НТП англійською: Biologically active substances

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Біологічно активні речовини

Галузь застосування: Природничі, технічні науки, фармація, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Нові синтезовані гібридні молекули на основі тіазолу і тіазолідину

Соціально-економічна спрямованість НТП: 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:

Перспективні ринки:

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:

Назва НТП українською: Проміжний звіт за 1м етапом проекту

Назва НТП англійською: Interim report on the 1st stage of the project

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Природничі, технічні науки, фармація, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Дані про цитотоксичність, селективність та тканинну специфічність дії синтезованих сполук

(одержані молекули охарактеризовані як такі, що мають селективність щодо клітин з мутаціями в генах JAK2, CALR, MPL у порівнянні з клітинними лініями без цих мутацій).

Соціально-економічна спрямованість НТП: 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:

Перспективні ринки:

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. Ivasechko I., Finiuk N., Kozak Y., Havryshchuk L., Horishny V., Lesyk R., Stoika R. Identification of thiazole/thiazolidinone derivatives as inhibitors of mutant calreticulin for the treatment of myeloproliferative neoplasms // Materials of 7th Congress of the All-Ukrainian Public Organization «Ukrainian Society of Cell Biology» with international representation, September 11th -13th 2024: abstr. Lviv, 2024. P. 26. <https://doi.org/10.30970/uscb.2024>.
2. Finiuk N., Barska M., Ivasechko I., Manko N., Klyuchivska O., Klishch M., Lootsik M., Lesyk R., Maslyak Z., Stoika R. Response of isolated lymphocytes of patients with chronic lymphocytic leukemia to pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid Les-6287 compound // Materials of 7th Congress of the All-Ukrainian Public Organization «Ukrainian Society of Cell Biology» with international representation, September 11th -13th 2024: abstr. Lviv, 2024. P. 27. <https://doi.org/10.30970/uscb.2024>
3. Юшин І.М., Івасечко І.І., Фінюк Н.С., Козак Ю.С., Стойка Р.С., Лесик Р.Б. 5-Іліден-4-((3-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно)тіазол-2(5Н)-они як потенційні індуктори загибелі клітин Ba/F3del52 з мутованим кальретикуліном // Матеріали IV міжнародної науково-практичної конференції "Фундаментальні та прикладні дослідження у галузі фармацевтичної технології", 25 жовтня 2024 р.: тези Харків, 2024. С. 324.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Сибірний Андрій Андрійович

д.б.н., 03.00.15

Перелік осіб-виконавців

Голота Сергій Миколайович

(к. фармац. н.)

Козак Юлія Сергіївна

(к. б. н.)

Конечний Юліан Тарасович

(д.філософ, 222)

Старикович Марина Олексіївна

(к. б. н.)

Фінюк Наталія Степанівна

(к. б. н.)

Юшин Ігор Михайлович

(д.філософ)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Фінюк Наталія Степанівна

Телефон

+38 (093) 860-78-41

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

