

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0224U033582

Державний реєстраційний номер: 0120U100310

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 31-12-2024

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 5

Назва етапу: Вивчення зв'язку між структурою і біоактивністю органічних сполук на основі природних і синтетичних скафолдів.

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): Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, м. Київ, 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442960409, 380445732552

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, 01601, Україна

Форма власності:

Сфера управління:

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)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 6541030

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 2496.505

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Пошук, конструювання і вивчення механізмів дії нових біологічно активних сполук на основі природних і синтетичних скафолдів

Назва роботи англійською:

Search, design and study of the action mechanisms of new biologically active compounds based on natural and synthetic scaffolds

Реферат українською:

В результаті виконання НДР обґрунтовано пошук, конструювання і вивчено властивості нових біологічно активних гетероциклічних і фосфороорганічних сполук на основі природних і синтетичних скафолдів. Зокрема, встановлено, що нові калікс[4]арени, функціоналізовані сульфонамідними, фосфонатними або фосфатними групами, можуть інгібувати деякі глутатіон-S-трансфераз, фосфатази, малатдегідрогеназу і ацетилхолінестеразу. Встановлено закономірності комплексоутворення тіаміну та солей тіазолію з альбуміном. Продемонстровано інгібувальний вплив тіаміну і його N-бензильних O-ацилзаміщених структурних аналогів на утворення амілоїдних структур сироваткового альбуміну. Обґрунтовано напрями дизайну селективних інгібіторів ацетилхолінестерази або бутирилхолінестерази, застосування тіазолієвих похідних для блокування мембранних каналів, а також використання солей тіазолію як потенційних нейротропних агентів. Методом ЕПР охарактеризовано властивості нітроксильних радикалів з резорцинареновим скафолдом в модельних ліпосомальних системах. Продемонстровано, що похідні халкон-4-карбонових кислот здатні ефективно інгібувати ксантиноксидазу та виявляти антиоксидантні властивості. Встановлено закономірності між структурою і активністю інших споріднених флавоноїдів –дигідрохалконів, Δ 2,3-гомоізофлавоноїдів, Δ 3,9-гомоізофлавоноїдів та їх окса-аналогів. Здійснено пошук та ідентифіковано ефективні інгібітори ксантиноксидази серед похідних фуранілбензойної кислоти з піразолоновим або роданіновим фрагментом. Виконано конструювання нових інгібіторів ксантиноксидази на основі скафолдних і біоізостерних замінів в молекулі лікарського препарату фебуксостату. Обґрунтовано конструювання інгібіторів β -глюкозидази на основі гібридних сполук, утворених азолами і флавоноїдами, серед яких кумарини, хромони, ізофлавоїди і аурони.

Реферат англійською:

As a result of the research, the search, design and properties of new biologically active heterocyclic and organophosphorus compounds based on natural and synthetic scaffolds were substantiated. In particular, it was found that new calix[4]arenes functionalized with sulfonamide, phosphonate or phosphate groups can inhibit some glutathione-S-transferases, phosphatases, malate dehydrogenase and acetylcholinesterase. The regularities of complexation of thiamine and thiazolium salts with albumin were established. The inhibitory effect of thiamine and its N-benzyl O-acyl-substituted structural analogues on the formation of amyloid structures of serum albumin was demonstrated. The directions of design of selective inhibitors of acetylcholinesterase or butyrylcholinesterase, the use of thiazolium derivatives for blocking membrane channels, as well as the use of thiazolium salts as potential neurotropic agents were substantiated. The properties of nitroxyl radicals with a resorcinarene scaffold in model liposomal systems were characterized by the EPR method. It was demonstrated that chalcone-4-carboxylic acid derivatives are capable of effectively inhibiting xanthine oxidase and exhibiting antioxidant properties. Regularities between the structure and activity of other related flavonoids - dihydrochalcones, Δ 2,3-homoisoflavonoids, Δ 3,9-homoisoflavonoids and their oxa-analogs were established. Effective xanthine oxidase inhibitors were searched and identified among furanylbzoic acid derivatives with a pyrazolone or rhodanine fragment. The design of new xanthine oxidase inhibitors based on scaffold and bioisosteric substitutions in the drug molecule febuxostat has been performed. The design of β -glucosidase inhibitors based on hybrid compounds formed by azoles and

flavonoids, including coumarins, chromones, isoflavones and aurones, has been substantiated.

Індекс УДК: 577.16, 547.96:577, 577.17;577.12.05

Коди тематичних рубрик: 31.23.23, 31.23.27.09, 31.27.37

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Вовк Андрій Іванович

Науковий ступінь: д. х. н.

Вчене звання: професор, чл-кор.НАН України

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові ефективні інгібітори і механізми їх впливу на активність глутатіон-S-трансфераз, ксантиноксидази, холінестераз, глюкозидази, малатдегідрогенази та інших терапевтично важливих ензимів.

Назва НТП англійською: New effective inhibitors and mechanisms of their influence on the activity of glutathione-S-transferases, xanthine oxidase, cholinesterases, glucosidase, malate dehydrogenase and other therapeutically important enzymes.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Біоорганічна хімія, біохімія, фармакологія, медицина

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Обґрунтовано властивості калікс[4]аренів, функціоналізованих сульфонамідними, фосфонатними або фосфатними групами, як потенційних інгібіторів терапевтично важливих глутатіон-S-трансфераз, деяких фосфатаз, малатдегідрогенази і холінестераз. Вивчено селективні тiazолієві інгібітори ацетилхолінестерази, обґрунтовано застосування тiazолієвих похідних для блокування мембранних каналів, а також їх використання як потенційних нейротропних агентів. Продемонстровано, що похідні халкон-4-карбонових кислот здатні ефективно інгібувати ксантиноксидазу. Ідентифіковано ефективні інгібітори ксантиноксидази серед похідних фуранілбензойної кислоти з піразолоновим або роданіновим фрагментом. Виконано конструювання нових інгібіторів ксантиноксидази на основі скафолдних і біоізостерних замінів молекулі лікарського препарату фебуксостату. Вивчено властивості інгібіторів п-глюкозидази на основі гібридних сполук, утворених азолами і флавоноїдами.

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: 01.2024

Закінчення етапу: 12.2024

Споживачі продукції: Наукові установи, установи НАН України, Установи МОЗ України

Перспективні ринки: Україна

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):

ІХ. Бібліографічний опис

1. Parkhomenko, Y., Vovk, A., & Protasova, Z. (2020). Vitamin B1 and the pyruvate dehydrogenase complex. In *Molecular Nutrition* (pp. 185–206) (Academic Press)
2. Poda G., Tanchuk V. Computational Methods for the Discovery of Chemical Probes. In *The Discovery and Utility of Chemical Probes in Target Discovery*. 2020, 39–68. (Royal Society of Chemistry)
3. Вовк А.І., Кобзар О.Л., Пархоменко Ю.М. О-ацилзаміщені похідні і структурні аналоги вітаміну В1 . В кн. *Синтез і біоактивність функціоналізованих азотомісних гетероциклів та їх конденсованих похідних* / За редакцією А.І. Вовка. – Київ: ТОВ «НВП «Інтерсервіс», 2021, 151.
4. Mezhenka O., Rebriv A., Kobzar O., Zlatoust N., Vovk A., Parkhomenko Yu. Non-coenzyme properties of thiamine: evaluation of binding affinity to malate dehydrogenase isoforms. *Biotechnologia Acta*. 2020, 13(4), 26–38.
5. Кобзар О.Л., Музичка О.В., Фрасинюк М.С., Вовк А.І. Структура і активність 6-заміщених 4п-карбоксиауронів. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали*. – Київ: НВП Інтерсервіс, 2020, С. 61–68
6. Кобзар О.Л., Очеретнюк А.Д., Вовк А.І. Структурні особливості і селективність тiazолієвих інгібіторів холінестераз. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали*. – Київ: НВП Інтерсервіс, 2020, С. 78–86.
7. Кобзар О.Л., Булденко В.М., Вовк А.І. In silico моделювання способів зв'язування макроциклічних інгібіторів фосфатази SHP2. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали*. – Київ: НВП Інтерсервіс, 2020, С. 53–60.
8. Shatursky O.Ya., Manoilo K.Yu., Gorbatiuk O.B., Usenko M.O., Zhukova D.A., Vovk A.I., Kobzar O.L., Triakash I.O., Borisova T.A., Kolibo D.V., Komisarenko S.V.. The geometry of diphtheria toxoid CRM197 channel determined with thiazolium salts and nonelectrolytes. *Biophysical Journal*. 2021, 120 (12), 2577–2591.
9. Sukhoveev, O. V., Burlaka, Y. B., Grin, N. V., Vovk, A. I., & Verevka, S. V. Studies of alterations of the cellular membrane barrier function at laryngeal cancer. *Medical and Clinical Chemistry*, 2021, (1), 5–12.
10. Кобзар О.Л., Шульга Ю.В., Рубинов Д.Б., Пашковский Ф.С., Хлебнікова Т.С., Лахвич Ф.А., Сорочинський О.Є. Оцінка похідних 5,5-диметилциклогексан-1,3-діону, що містять арилпропеноїльний фрагмент, як інгібіторів глутатіон-S-трансферази. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2021, 45–49.
11. Музичка О.В., Шабликін О.В., Суховєєв О.В., Броварець В.С., Вовк А.І. Синтез і антиоксидантні властивості спін-мічених похідних пурину та ізоксазолу. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / за загальною ред. А.І. Вовка. – Київ: НВП Інтерсервіс, 2021, 77–81.
12. Silenko O., Cherenok S., Shulha Yu., Kobzar O., Rusanov E., Karpichev E., Vovk A. Kalchenko V. Thiocalix[4]arene phosphoric acids. Synthesis, structure, and inhibition of glutathione S-transferases. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*. 2022, 197(5–6), 538–541.
13. Kobzar O., Shulha Yu., Buldenko V., Cherenok S., Silenko O., Kalchenko V., Vovk A. Inhibition of glutathione S-transferases by photoactive calix[4]arene p-ketophosphonic acids. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2022, 77, 129019.
14. Музичка О.В., Шаблікіна О.В., Вовк А.І. Антиоксидантні властивості гідроксильованих 3-арилізокумаринів. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / За ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 58–62.
15. Кобзар О.Л., Шульга Ю.В., Онисько П.П., Вовк А.І. Оцінка впливу фотоактивних алкіл- та арил-п-кетофосфонатів на активність холінестераз. *Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали* / За ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2022. С. 12–19.

16. Микула М.С., Кобзар О.Л., Гуша Т.О., Вовк А.І. Структурні аналоги вітаміну В1 як інгібітори неензиматичного глікозилювання альбуміну. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2022, 149-153.
17. Kuchmenko O.B., Sukhoveev O.V., Matova O.O., Sheiko V.I., Omelchuk O.V., Lebedynets N.V., Parhomenko O.V.. Oxidative status and state of erythrocyte membranes in patients with controlled and true resistant arterial hypertension. *World of medicine and biology* / №3(81), 2022 . P. 82-88
18. Kobzar, O. L., Cherenok, S. O., Kosterin, S., Kalchenko, V., & Vovk, A. Biologically active calixarene phosphonic acids. (2022). *Ukrainica Bioorganica Acta*, 2022, 17(2), 3-13.
19. Kobzar, O. L., Tatarchuk, A. V., Mrug, G. P., Bondarenko, S. P., Demydchuk, B. A., Frasinuk, M. S., & Vovk, A. I. Carboxylated chalcones and related flavonoids as inhibitors of xanthine oxidase. *Medicinal Chemistry Research*. 2023, 32(8), 1804-1815.
20. Кобзар О.Л., Черенок С.О., Кальченко В.І., Вовк А.І. Макроциклічні інгібітори піруватдекарбоксилази. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023, 38-42.
21. Кобзар О.Л., Танчук В.Ю., Вовк А.І. Протеїнтирозинфосфатаза 1В: in silico порівняльний аналіз зв'язування похідних калікс[4]арену, що містять аніонні групи. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023, 13-20.
22. Музичка О.В., Музичка Л.В., Кобзар О.Л., Смолій О.Б., Вовк А.І. Синтез та інгібувальний вплив 6-заміщених ізостерів пурину на активність нуклеотидпірофосфатази/фосфодіестерази 1. Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2023, 142-147.
23. Kobzar, O., Beiko, A., Merzhyievskiy, D., Shablykin, O., Brovarets, V., Tanchuk, V., & Vovk, A. Design, Synthesis, and Xanthine Oxidase Inhibitory Activity of 4-((5-aminosubstituted-4-cyano-oxazol-2-yl) benzoic Acids. *ChemMedChem*, 2024,e202400478.
24. Myshko, A. S., Mrug, G. P., Bondarenko, S. P., Kondratyuk, K. M., Kobzar, O. L., Buldenko, V. M., Vovk, A.I. & Frasinuk, M. S. Trapping of thermally generated ortho- and para-quinone methides by imidazoles and pyrazoles: a simple route to green synthesis of benzopyrone-azole hybrids and their evaluation as α -glucosidase inhibitors. *RSC Advances*, 2024, 14(38), 27809-27815.
25. Parkhomenko, Y. M., Vovk, A. I., Protasova, Z. S., Chorny, S. A., Kobzar, O. L., Stepanenko, S. P., & Chekhivska, L. I. Molecular structural features that determine the neurotropic activity of thiamine derivatives. *Neurophysiology*, 2022, 54(3), 82-93.
26. Parkhomenko, Y. M., Vovk, A. I., Protasova, Z. S., Pylypchuk, S. Y., Chorny, S. A., Pavlova, O. S., Pylypchuk, S.Yu. & Stepanenko, S. P. Thiazolium salt mimics the non-coenzyme effects of vitamin B1 in rat synaptosomes. *Neurochemistry International*, 2024, 178, 105791.
27. Demchenko S., Yarmoluk S., Sukhovieiev V., Golovchenko O., Sukhovieiev O., Demchenko A. Syntheses and evaluation of novel 3-hydroxy-1,3-diaryl-2,3,5,6,7,8 hexahydroimidazo[1,2-a]pyridine-1-ium bromides as potential anticancer agents. *Pharmacia* , 2024, 71: 1-10.
28. Шульга Ю.В., Кобзар О.Л., Булденко В.М., Пільо С.Г., Вовк А.І. 4-(5-Заміщені фуран-2-іл)бензойні кислоти як інгібітори глутатіон-S-трансферази/ Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2024, 1-7
29. Музичка О.В., Музичка Л.В., Смолій О.Б., Вовк А.І. Синтез та оцінка активності заміщених піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-d]піримідинів як інгібіторів ацетилхолінестерази/ Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали / За загальною ред. А.І. Вовка – Київ: Інтерсервіс, 2024, 79-82.
30. Булденко В. М.; Кобзар О. Л.; Шульга Ю.В.; Вишневський С.Г.; Родік Р. В.; Кальченко В.І.; Вовк А.І. N,N-Діалкілсульфамойльні похідні тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену як агенти, що інгібують активність протеїнтирозинфосфатаз. Патент на винахід № 124484 Україна. МПК C07C 15/12 , C12N 9/14 , A61K 31/63. №

31. Шульга Ю., Кобзар О., Черенок С., Силенко О., Кальченко В., Вовк А. Пошук нових інгібіторів глутатіон S-трансфераз серед каліксаренфосфонатів Збірник наукових праць: XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання». 2021. 349.
32. Cherenok S., Silenko O., Shulha Yu., Kobzar O., Buldenko V., Rusanov E., Vovk A., Kalchenko V. Thiocalix[4]arene bis-phosphoric acids. Synthesis, structure, and glutathione S-transferase inhibition. 23 International Conference on Phosphorus Chemistry. Czestochowa, Poland on July 4-9, 2021. P.122.
33. Шульга Ю., Кобзар О., Вовк А. Похідні алкіл-п-кетифосфонових кислот як фотоактивні інгібітори глутатіон S-трансфераз. Збірник наукових праць: XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання». 2021. 350.
34. Синенко В., Шульга Ю., Кобзар О. Тіазоловмісні похідні роданіну як інгібітори глутатіон S-трансфераз. Збірник наукових праць: XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання». 2021. 369.
35. Гуца Т., Микула М., Вовк А. Взаємодія вітаміну В1 з сироватковим альбуміном та індукована лігандом агрегація білка. Збірник наукових праць: XVIII наукова конференція «Львівські хімічні читання». 2021. ОЗ1
36. Родік Р.В., Вишневецький С.Г., Борисов О.В., Кобзар О.Л., Булденко В.М., Шульга Ю.В., Вовк А.І., Кальченко В.І. Каліксарен-амідосульфонілгетарилкарбонові кислоти: синтез і потенційна біоактивність. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. С-69.
37. Музичка Л.В., Музичка О.В., Вервес С.В., Вовк А.І., Смолій О.Б. Синтез нових анельованих 7-дезапуринів та оцінка їх активності як інгібіторів ацетилхолінестерази. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-26.
38. Кобзар О.Л., Вовк А.І. Структурний аналог вітаміну В1 як інгібітор ацетилхолінестерази: механістичні аспекти. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-48.
39. Кобзар О.Л., Бейко А.В., Вовк А.І. Карбоксильовані флавоноїди і 4-заміщені бензойні кислоти як інгібітори ксантиноксидази. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-49.
40. Кобзар О.Л., Шульга Ю.В., Булденко В.М., Танчук В.Ю., Черенок С.О., Кальченко В.І., Вовк А.І. Конструювання і властивості фотоактивних похідних калікс[4]арену, спрямованих на глутатіон-S-трансферази. Матеріали XXVI Української конференції з органічної та біоорганічної хімії. Ужгород, 16-20 вересня 2024 р. 3-51.
41. Бейко, А. В., Булденко, В. М., Качаєва, М. В., & Кобзар, О. Л. (2024). Дослідження нових похідних піразолону як інгібіторів ксантиноксидази. VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», С. 72.
42. Мишко, А. С., Булденко, В. М., & Кобзар, О. Л. (2024). Синтез бензопірон-азольних гібридів та дослідження їх впливу на активність п-глюкозидази. VII Міжнародна (XVII Українська) наукова конференція студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення», С. 85.
43. Музичка Л.В., Музичка О.В., Смолій О.Б., Вовк А.І. Синтез нових піразино[1',2':1,5]піроло[2,3-d]піримідинів та оцінка їх інгібувального впливу на активність ацетилхолінестерази. 7rd International Scientific Conference «Current Chemical Problems». Vinnytsia, 2024, P. 84.
44. Muzychka L., Muzychka O., Smolii O. Synthesis of Pyrazinopyrrolopyrimidine–Benzylpiperidine Derivatives and Evaluation of their Inhibitory Activity against Acetylcholinesterase. XXV International Symposium “Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds” and XXII International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds. Łódź, 2024. P. 52.

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Броварець Володимир Сергійович
д.х.н., 02.00.10

Перелік осіб-виконавців

Бейко Альона Віталіївна
(д.філософ)

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

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

Музичка Оксана Володимирівна
(к.х.н., 02.00.10)

Суховерхов Олександр Володимирович
(к.х.н., 02.00.10)

Танчук Всеволод Юлійович
(к.х.н., 02.00.10)

Шульга Юрій Васильович
(д.філософ, 102)

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**

