Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100755

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 03-10-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Оксюта Олександр В'ячеславович
2. Oleksandr V. Oxyuta

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Органічна хімія

Дата захисту: 26-10-2023

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): 2172

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21

Тема дисертації:

1. Вивчення хімічного простору комерційно доступних сполук на відповідність сучасним критеріям медичної хімії

2. Examining the chemical space of commercially available compounds to assess their compliance with contemporary medicinal chemistry criteria

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена вивченню хімічного простору комерційно доступних сполук на відповідність сучасним критеріям медичної хімії. В процесі дисертаційного дослідження розроблено новий набір інструментів із відкритим вихідним кодом, що може використовуватися для проведення класифікації комерційно доступних будівельних блоків (ВВ), генерування з них відповідних синтонів та проектування скринінгових бібліотек, під назвою Synthons Interpreter або SynthI (пізніше назву змінено на Synt-On через проблеми з товарним знаком, але в рукописі використовується назва SynthI). Цей набір інструментів встановлює зв'язки між ВВ і фрагментами, отриманими шляхом псевдоретросинтетичної фрагментації великих молекул із використанням концепції синтонів. В основу SynthI покладено 38 ретросинтетичних

правил реакцій для розриву хімічних зв'язків, у результаті чого утворюється ряд синтонів, кожен із яких отримує унікальні мітки, які пов'язують їх із понад 150 типами ВВ. Мітки кодують положення та хімічні характеристики реакційних центрів, зберігаючи при цьому структурну цілісність, що дає змогу розглядати синтони як повноцінні хімічні сполуки. Цей підхід сприяє створенню синтетично можливих бібліотек і покращує аналіз ВВ з точки зору сучасних вимог медичної хімії. Ефективність SynthI була перевірена на комерційно доступній бібліотеці ВВ компанії Enamine для класифікації реагентів, фільтрації та аналізу скафолдного різноманіття. Було проведено фрагментацію сполук зі списку нещодавно схвалених лікарських препаратів. Отримані синтетичні шляхи порівнювали з наявними в літературі даними, які продемонстрували вірність SynthI у більшості випадків за винятком етапів гетероциклізації, які не реалізовані в даній версії програмного продукту. Також були створені бібліотеки аналогів для вибраних лікарських препаратів. Характерною особливістю створення бібліотек із використанням SynthI є їхня сильна залежність від наявних ВВ. Використання дизайну бібліотек на основі синтонів дає змогу створювати колекції сполук, які відносно легко можна синтезувати та які зберігають структурну подібність до вихідної молекули, одночасно демонструючи хімічну різноманітність. У роботі проведено детальний аналіз комерційно доступних ВВ, представлених компанією eMolecules, з точки зору їхньої доступності, якості, різноманітності та відповідності сучасним вимогам медичної хімії. Оцінка якості та наявності представлених синтонів була досягнута шляхом фрагментації біологічно релевантних молекул, отриманих із бази даних біологічно активних речовин ChEMBL, за допомогою SynthI – заснованого на знаннях набору інструментів для проектування та аналізу бібліотек. Отримані синтони порівнювали з синтонами, згенерованими із комерційно доступних будівельних блоків (РВВ), що привело до комплексного аналізу РВВ у контексті медичної хімії. Аналіз показав, що найпоширенішими класами ВВ є аміни, кислоти, арилгалогеніди та аліфатичні спирти, наявність яких корелює із популярністю відповідних реакцій, таких як утворення амідів, Pd-каталізованого крос-сполучення, амінування Бухвальда-Хартвіга та алкілювання. Однак наявність добре вивчених реакцій не є єдиним визначальним фактором присутності реагентів на ринку. Наприклад, сульфонові ефіри, вторинні та (гетеро)бензенові первинні алкілгалогеніди менш поширені через короткий термін їхньої придатності, а дефіцит S-нуклеофілів пояснюється складними умовами зберігання таких реагентів. Дефіцит певних реагентів, таких як SuFEx і поліфункціональних ВВ, пов'язаний із їхнім відносно недавнім впровадженням.

2. The thesis focuses on investigating the chemical space of commercially available compounds to ensure their compliance with contemporary medicinal chemistry standards. In this research, a novel open-source toolkit for designing compound libraries, named Synthons Interpreter or SynthI, was developed (later the name was changed to Synt-On due to trademark issues, but for convenience the name SynthI is used in the manuscript). This toolkit establishes connections between building blocks (BBs) and fragments, obtained through pseudo-retrosynthetic fragmentation of larger molecules, using synthon-based representation. It relies on thirty-eight reaction rules for breaking chemical bonds, resulting in a range of synthons, each associated with unique labels that link them to approximately 150 types of BBs. These labels encode the position and chemical characteristics of reactive centers while maintaining structural validity, allowing synthons to be treated as actual compounds. This approach not only facilitates the creation of synthetically feasible libraries but also enhances BBs analysis within the context of medicinal chemistry. The efficacy of SynthI was evaluated on Enamine's in-stock BB library for reagent classification, filtration, and scaffold analysis. The fragmentation of compounds from a list of recently approved drugs was conducted, and the resulting synthetic pathways were compared with existing literature, demonstrating the accuracy of SynthI in most cases, except for heterocyclization steps that were not yet implemented. Libraries of analogs were also generated for selected drugs. Notably, the distinct characteristic of SynthI's library design lies in its strong reliance on available BBs. The utilization of synthon-based library design enables generation of collections comprising synthesizable compounds that retain structural similarity to the original molecule while displaying diversity. This work extensively analyzed commercially available BBs from eMolecules in terms of market availability, quality, diversity, and their relevance to current medicinal chemistry demands. The evaluation was achieved by fragmenting biologically relevant molecules sourced from the ChEMBL database using SynthI. The

resulting synthons were compared with those generated from PBB (Purchasable Building Blocks), leading to a comprehensive analysis of PBB within the context of medicinal chemistry. The analysis revealed that the most prevalent classes of BBs, such as amines, acids, aryl halides, and aliphatic alcohols, correlate with the popularity of corresponding reactions, like amide formation, Pd-mediated couplings, Buchwald-Hartwig amination, and alkylation. However, the availability of well-studied reactions is not the sole determinant of reagent market presence. For instance, sulfonate esters, secondary and (hetero)benzylic primary alkyl halides are less common due to shorter shelf-life, and the deficit of S-nucleophiles is attributed to challenges in storage conditions. The scarcity of several reagents like SuFEx and polyfunctional BBs is linked to their recent introduction.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Zabolotna Y., Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Gavrylenko K., Horvath D., Klimchuk O., Oksiuta O., Marcou G., Varnek A. SynthI: A New Open-Source Tool for Synthon-Based Library Design. J. Chem. Inf. Model. 2022, 62(9), 2151-2163. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00754.
- 2. Zabolotna Y., Volochnyuk D. M., Ryabukhin S. V., Horvath D., Gavrilenko K. S., Marcou G., Moroz Y. S., Oksiuta O., Varnek A. A Close-up Look at the Chemical Space of Commercially Available Building Blocks for Medicinal Chemistry. J. Chem. Inf. Model. 2022, 62(9), 2171-2185. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00811.
- 3. Oksiuta, O. V., Pashenko, A. E., Smalii, R. V., Volochnyuk, D. M., Ryabukhin, S. V. Heterocyclization vs Coupling Reactions: A DNA-Encoded Libraries Case. J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21(1), 3-19. https://doi.org/10.24959/ophcj.23.275133.
- 4. Oksiuta, O. V., Filatov Ya. I. Assessment of the Commercially Available Chemical Space for Using in the 19F NMR FAXS Method: a Enamine Ltd. Case. J. Org. Pharm. Chem. 2023, 21(2), 21-28. https://doi.org/10.24959/ophcj.23.281281

Наукова (науково-технічна) продукція: програмні продукти, програмно-технологічна документація

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Планується до впровадження

Зв'язок з науковими темами: 0116U008797 0114U003956

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Волочнюк Дмитро Михайлович

2. Dmutro Volochnyuk

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Чебанов Валентин Анатолійович
2. Valentun Chebanov

Кваліфікація: д. х. н., член-кор., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-7564-778X

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Державна наукова установа Науково-технологічний комплекс "Інститут монокристалів" Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 23759880

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 60, Харків, Харківський р-н., 61072, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Броварець Володимир Сергійович
2. Volodymyr Brovarets

Кваліфікація: д.х.н., професор, 02.00.08

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0001-6668-3412

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Черенок Сергій Олексійович
2. Sergiy O. Cherenok

Кваліфікація: к. х. н., с.д., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-1736-3062

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Кулініч Андрій Володимирович
2. Andrii Kylinich

Кваліфікація: д. х. н., с.д., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0857-6632

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради Костюк Олександр Миколайович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Костюк Олександр Миколайович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Васільєва Тетяна Анатоліївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна