

ЗАТВЕРДЖУЮ
Заступник генерального директора
з наукової роботи ДНУ НТК
«Інститут монокристалів» НАН України
(посада)

Беліков Костянтин Миколайович



АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проєкту
із виконання наукових досліджень і розробок
«ПОЛІФАРМАКОФОРНІ ОРГАНІЧНІ СПОЛУКИ НА ОСНОВІ
ПЕПТИДОМІМЕТИКІВ ТА АНЕЛЬОВАНИХ БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ»
(назва Проєкту)

Назва конкурсу: Підтримка досліджень провідних та молодих учених
Реєстраційний номер Проєкту: 2020.02/0023

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту) 2020.02/0023 «Поліфармакофорні органічні сполуки на основі пептидоміметиків та анельованих бензодіазепінів»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу Підтримка досліджень провідних та молодих учених (назва конкурсу) протокол від 16-17 вересня 2020 року № 21

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту 3 роки
Початок – 27.10.2020 р;
Закінчення – 2022 рік.

Загальна вартість Проєкту, грн. 11 991 800 грн

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 1 998 600 грн
2-й рік 4 999 600 грн
3-й рік 4 993 600 грн

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено 9 виконавців, з них:

доктори наук 2;
кандидати наук 3;
інші працівники 4.

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України»

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Розробка нових ефективних синтетичних підходів до фармакоперспективних структурно складних органічних сполук на основі тандемного комбінування багатокomпонентних і клік-реакцій.

4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

На основі стратегії тандемного комбінування багатокomпонентних реакцій і методів клік-хімії розробити синтетичні підходи до 1,4-бензодіазепінів і протяжних пептидоміметиків.

In silico дослідити віртуальні бібліотеки сполук на спорідненість до певних мішеней.

Методом спінових зондів провести скринінг синтезованих сполук за мембранотропною дією та їх впливом на структуру і мікрров'язкість мембран.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Однією з задач медичної хімії є швидкий скринінг значної кількості органічних сполук з метою пошуку серед них нових активних фармацевтичних інгредієнтів. Для розв'язання даної проблеми широко використовують багатокomпонентні реакції, а також синтетичні стратегії на їх основі, серед яких високу ефективність показала стратегія тандемного комбінування органічних реакцій і методів клік-хімії.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Вперше: стратегія тандемного комбінування органічних реакцій і методів клік-хімії буде застосована для розробки підходів до принципово нових пептидоміметиків та 1,2,3-триазолобензодіазепінів; в даних сполуках будуть виявлені основні фармакофорні фрагменти; досліджена їх мембранотропна дія та вплив на біологічні мембрани, а також взаємодія з імуноглобуліном G.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Розробка шляхів одержання гетероциклічних і протяжних пептидоміметиків тандемним комбінуванням двох або трьох багатокomпонентних реакцій. Комбінування реакції Угі з 1,3-диполярним циклоприєднанням. Використання методів Ligand-based Virtual Screening і Structure-based Virtual Screening. Застосування методу спінових зондів с спектроскопії ЕПР на модельних мембранах і біологічних об'єктах.

5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

1. Проведено аналіз літературних даних стосовно тандемного комбінування багатокomпонентних і клік-реакцій, зокрема, одержання проміжних сполук для подальшого синтезу на їх основі протяжних пептидоміметиків та 1,2,3-триазоло-1,4-бензодіазепінів. Проаналізована актуальність пошуку нових типів біологічно активних сполук по відношенню до Toll- і Nod-подібних рецепторів.
2. Розроблені оптимальні умови взаємодії 3-аміно-5-метилізоксазола, ароматичних альдегідів та α -кетоглутарової кислоти, які дозволяють одержувати в зазначеній реакції виключно похідні піролону з вільною карбоксильною групою. Це дає можливість

проводити подальші хімічні модифікації під певні фармакологічні задачі, у тому числі синтез протяжних пептидоміметиків.

3. На основі ізоціанідної реакції Грьобке та оптимізації методик її проведення, а також із застосуванням подальшої модифікації одержаних продуктів взаємодії розроблені синтетичні шляхи до анельованих похідних 4-арил-5-аміноімідазолу, які містять функціональні групи, що здатні брати участь у реакції Угі.
4. Розроблено екологічно безпечну та ефективну методику одержання 2-азидобензальдегіду.
5. На основі чотирикомпонентної реакції 2-азидобензальдегіду, ряду амінів і ізоціанідів, а також термінальної та нетермінальної пропаргілової кислоти розроблено дві селективні методики синтезу N-(2-аміно-1-(2-азидофенил)-2-оксоетил)пропіоламідів, які є вихідними сполуками для проведення внутрішньомолекулярного азид-алкінового циклоприсоединення, яке приводить до утворення 1,2,3-тріазоло-1,4-бензодіазепінів.
6. З використанням реакції азидо-Угі одержано перспективний реагент для синтезу протяжних пептидоміметиків – 2-(1-(трет-бутил)-1H-тетразол-5-іл)пропан-2-амін.
7. Показані суттєві переваги використання неklasичних методів активації, мікрохвильового випромінювання і ультразвуку, для оптимізації синтетичних методик, які розроблені в ході виконання проекту. Такими перевагами, зокрема, стали: зменшення часу реакцій, збільшення їх виходів, уникнення утворення побічних продуктів, скорочення часу пошуку оптимальних реакційних умов.
8. Побудовано фармакофорні моделі рецепторів NLRP3 і TLR7, які за результатами валідації продемонстрували свою високу прогностичну здатність розпізнавання активних та неактивних агоністів цих рецепторів.
9. Досліджено, оцінено та порівняно розчинність п'яти синтезованих речовин у 14 розчинниках. Показано, що з огляду на розчинність для подальших досліджень взаємодії з модельними та біологічними мембранами й імуноглобуліном G більш перспективними уявляються речовини під кодovими назвами **2a,c**. Доцільно продовжити визначення кількісного вмісту цих речовин у розчинах залежно від температури та складу змішаних розчинників методом абсорбційної спектрофотометрії в УФ і видимій областях спектру.
10. За допомогою ІЧ-, мас- та ¹H і ¹³C ЯМР спектрів, рентгеноструктурного аналізу, ВЕРХ і інших методів дослідження одержана детальна інформація про чистоту, молекулярну будову і фізико-хімічні властивості сполук, що синтезовані.

5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами

1. Проект ґрунтується на використанні новітніх хімічних стратегій.
2. Принципово нові синтетичні підходи або суттєво вдосконалені існуючі методи дозволять синтезувати неописані органічні сполуки, які відносяться до новітніх типів, що розташовані в незаповнених ділянках хімічного простору.
3. При створенні синтетичних препаративних методик будуть використані інноваційні методи сучасної хімії, такі як неklasичні методи активації (мікрохвильове та ультразвукове випромінювання), а також проточна хімія.
4. Використання методів *in silico*, розроблені на їх основі рекомендації, а також одержані дані щодо мембранотропних властивостей створить підґрунтя для відбору потенційних сполук-«хітів» та для їх подальшого дослідження в рамках прикладного проекту.

5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проекту для економіки та суспільства (стосується проектів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

Не передбачено для проекту фундаментальних досліджень

5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проекту в суспільній практиці.

Подальше використання результатів даного дослідження ґрунтується, перш за все, на тому факті, що сучасний процес пошуку і розробки лікарських засобів і їх компонентів висуває кілька жорстких вимог до органічного синтезу, серед яких: новизна і патентна чистота об'єктів, які розробляються; наявність у них певних фізико-хімічних властивостей (так званий «принцип подібності до ліків»), економічна обґрунтованість, екологічність і безпека способу одержання таких субстанцій та багато інших. Виконання даного проекту дозволить досягти одночасного виконання багатьох таких вимог, що дозволить використовувати одержані результати, якими є високоефективні та селективні методики синтезу певних класів органічних сполук, а також дані щодо їх спорідненості до біологічних мішеней та мембранотропні властивості, у медичній та фармацевтичній хімії, в експериментальній фармакології і фармацевтичній промисловості.

В НТК «Інститут монокристалів» НАН України при проведенні наукових досліджень зазвичай створюється ланцюг «спадкоємності» отриманих результатів – від фундаментальної роботи, через прикладну розробку і інноваційні проекти до комерціалізації, що підтверджується багатьма прикладами. Тому дана робота або її частина має стати основою для подальшого прикладного проекту, зокрема, для дослідження одержаних сполук-хітів на наявність біологічної активності методами *in vitro* і *in vivo*, та їх подальшої структурної оптимізації. Така робота планується, у тому числі, в рамках майбутніх конкурсів Національного фонду досліджень України.

Результати роботи, як це робилось з результатами інших наукових досліджень авторів проекту, будуть впроваджені у навчальний процес як частини спеціальних курсів для студентів і аспірантів Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна і інших ЗВО, а також для аспірантів НТК «Інститут монокристалів» НАН України.

Соціальний ефект даного проекту полягає, зокрема, у залученні до його виконання молодих науковців та студентів, у підвищенні їх професійного рівня при плануванні і вирішенні актуальної і складної наукової задачі. Також варто відзначити створення наукового підґрунтя для подальшої розробки інноваційних вітчизняних лікарських засобів та їх компонентів.

Науковий керівник Проекту

Перший заступник генерального директора
з наукової роботи ДНУ НТК «Інститут
монокристалів» НАН України, провідний
науковий співробітник, д.х.н., проф. чл.-кор. НАНУ

Чебанов Валентин Анатолійович



(підпис)