

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Заступник директора Інституту  
органічної хімії НАН України  
д.х.н., проф.  
Ю.Г.Шермолович

(підпис)

М.П. 417325

## **АНОТОВАНИЙ ЗВІТ**

про виконану роботу у 2020 році в рамках договору «Дизайн, синтез і активність похідних каліксаренів як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз та інших ензимів»  
від «3» листопада 2020 року № 135/02.2020

**Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок** (реєстраційний номер та назва Проєкту) 2020.02/0031, Дизайн, синтез і активність похідних каліксаренів як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз та інших ензимів

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**

Початок: 3 листопада 2020 дата укладання договору про виконання наукових досліджень і розробок (далі – Договір)

Закінчення: 2022 рік

Загальна вартість Проєкту, грн.

4816512

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 816512 грн.

2-й рік 2000000 грн.

3-й рік 2000000 грн.

### **2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ**

до виконання Проєкту було залучено 9 виконавців, з них:

доктори наук 2;

кандидати наук 3;

інші працівники 4 (2 учасника проєкту та 2 залучених молодих вчених).

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

#### ГРАНТООТРИМУВАЧ

Найменування підприємства/установи/організації (укр.)

Інститут органічної хімії

Організаційно-правова форма підприємства/установи/організації

Державна організація (установа, заклад, підприємство)

Підпорядкованість підприємства/установи/організації (укр.)

Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ  
05417325

Код(и) КВЕД  
2010: 62.02

Стратегічні напрями наукової діяльності (укр.)  
Органічна хімія, хімія барвників, механізми органічних реакцій, хімія гетероциклічних сполук, хімія фосфор-, фтор-, та сіркоорганічних сполук, хімії біологічно активних сполук, супрамолекулярна хімія.

ПІБ керівника підприємства/установи/організації (укр.)  
Кальченко Віталій Іванович

Юридична адреса підприємства/установи/організації (укр.)  
02660, вул. Мурманська,5, Київ-94, Україна  
Фактична адреса (укр.)

02660, вул. Мурманська,5, Київ-94, Україна  
Поштова адреса (укр.)

02660, вул. Мурманська,5, Київ-94, Україна

Телефон  
380-44-292 71 50  
Посилання на веб сторінку підприємства/установи/організації  
[www.ioch.kiev.ua](http://www.ioch.kiev.ua)

### СУБВИКОНАВЕЦЬ

Найменування підприємства/установи/організації (укр.)  
Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Організаційно-правова форма підприємства/установи/організації  
Державна організація (установа, заклад, підприємство)

Підпорядкованість підприємства/установи/організації (укр.)  
Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ  
03563790

Код(и) КВЕД  
85.42 72.19

Стратегічні напрями наукової діяльності (укр.)  
– синтез потенційно біоактивних сполук і дослідження зв'язку між структурою і активністю; – хімічні моделі біологічних процесів, синтез і вивчення біологічних властивостей нових біорегуляторів для застосування в медицині і в сільському господарстві; – розробка наукових основ синтезу і технології одержання практично важливих продуктів і матеріалів з вуглеводневої сировини.



ПІБ керівника підприємства/установи/організації (укр.)  
Вовк Андрій Іванович

Юридична адреса підприємства/установи/організації (укр.)  
вул. Мурманська, 1, Київ-94, 02094, Україна

Фактична адреса (укр.)  
вул. Мурманська, 1, Київ-94, 02094, Україна

Поштова адреса (укр.)  
вул. Мурманська, 1, Київ-94, 02094, Україна

Телефон  
(+380-44) 558-53-88  
Посилання на веб сторінку підприємства/установи/організації  
<https://bpci.kiev.ua>

## 4. ОПИС ПРОЄКТУ

### 4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Метою проєкту є дизайн, синтез і вивчення біоактивних похідних каліксаренів як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз та інших ензимів. Робота включатиме молекулярний дизайн, розробку методів синтезу, дослідження будови, фізико-хімічних властивостей і механізмів біологічної активності нових типів калікс[4]аренів, тіакалікс[4]аренів та сульфонілкалікс[4]аренів, функціоналізованих на верхньому та (або) нижньому вінці тривимірної молекулярної чаші біоафінними угрупованнями для забезпечення ефективних і селективних взаємодій з амінокислотними залишками ензимів, передусім протеїнтирозинфосфатаз, та інгібування їх активності.

### 4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

- Апробація синтетичних методик, синтези похідних каліксаренсульфоніламідів, тіакаліксаренсульфоніламідів та сульфонілкаліксаренсульфоніламідів із різними *N*- алкільними замісниками.
- Очистка сполук та підтвердження структури даними хроматомас - спектрального аналізу, <sup>1</sup>H- та <sup>13</sup>C-ЯМР спектроскопії та іншими фізико-хімічними методами
- характеристику інгібувальної здатності за значеннями IC<sub>50</sub> для ензимів родини протеїнтирозинфосфатаз;
- якісну і кількісну характеристику можливого механізму інгібування протеїнтирозинфосфатаз;
- встановлення механізмів інгібування кінетичними методами;
- моделювання *in silico* комплексів інгібіторів з ензимами.

### 4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)  
Стратегії створення біоактивних структурно модифікованих похідних каліксаренів включають з'ясування закономірностей і механізмів їх впливу на молекулярному рівні. Раніше нами було показано, що фосфонові кислоти на молекулярній платформі каліксаренів ефективно інгібують лужні фосфатази, бактеріальну протеїнтирозинфосфатазу з Єрсинії і людські протеїнтирозинфосфатази.
- Новизна Проєкту (до 400 знаків)  
Розробка методів синтезу похідних каліксаренсульфоніламідів, тіакаліксаренсульфоніламідів та сульфонілкаліксаренсульфоніламідів із різними *N*- алкільними замісниками.  
Вперше вивчено властивості нових сульфоніламідних похідних калікс[4]аренів, тіакалікс[4]аренів та сульфонілкалікс[4]аренів як інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз. Охарактеризовано інгібувальну здатність функціоналізованих макроциклів за значеннями IC<sub>50</sub> та визначено



механізми інгібування кінетичними методами. Розглянуто особливості способів зв'язування інгібіторів протеїнтирозинфосфатазами.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Об'єкт науково-дослідної роботи – нові похідні калікс[4]арену як інгібітори ензимів родини протеїнтирозинфосфатаз. Предмет дослідження – інгібувальна активність нових похідних калікс[4]арену щодо протеїнтирозинфосфатаз. Методи дослідження – хімічна і ферментативна кінетика, молекулярний докінг, молекулярна динаміка.

## 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)

З метою вивчення взаємозв'язків між будовою та властивостями сульфамідокаліксаренів, а саме залежності біологічного ефекту від розмірів макроциклічного кістяка, було розроблено оптимальні методи синтезу N,N-діалкілсульфоніламідотіакалікс[4]аренів та N,N-діалкілсульфоніламідосульфокалікс[4]аренів. Для отримання сульфохлоридотіакаліксарену, який полягає у сульфохлоруванні тіакаліксарену надлишком хлорсульфонової кислоти при охолодженні. Подальша електрофільна взаємодія сульфохлоридотіакаліксарену з надлишком діалкіламінів при кімнатній температурі приводила до N,N-діалкілсульфоніламідотіакалікс[4]аренів. Окиснення їх мостикових атомів сірки перборатом натрію в оцтовій кислоті приводило до відповідних N,N-діалкілсульфоніламідосульфокалікс[4]аренів. Також за оптимізованими літературними методами було синтезовано з добрими виходами N,N-діалкілсульфоніламідотіакалікс[4]арени. Будову отриманих сполук було однозначно доведено методами ЯМР-спектроскопії. Вивчено *in vitro* вплив сульфоніламідних похідних калікс[4]арену, тіакалікс[4]арену та сульфонілкалікс[4]арену на активність ряду рекомбінантних протеїнтирозинфосфатаз людини. Показано, що зміна платформи аліфатичних залишків у структуру сульфоніламідних фрагментів на верхньому вінці макроциклів сприяє підвищенню їх інгібувальної здатності. Серед сульфоніламідосульфо[4]каліксаренів знайдено інгібітори протеїнтирозинфосфатаз MEG2, CD45 та RTP1B з IC<sub>50</sub> у наномолярному діапазоні: 36-54 нМ. З'ясовано особливості механізму інгібування RTP1B сульфонілкалікс[4]аренами. Показано, що рівновага на стадії формування фермент-інгібіторного комплексу може встановлюватися повільно, зі швидким утворенням інтермедіату, який надалі повільно трансформується в енергетично вигідніший комплекс. На основі результатів кінетичних досліджень та комп'ютерного моделювання встановлено, що інгібування RTP1B відбувається за неконкурентним механізмом із ймовірним розміщенням в ділянці алостеричного чи вторинного центру ферменту.

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

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

Виконання науково-дослідної роботи має комплексне значення. Важливість отриманих результатів полягає у створенні нових фундаментальних знань в області органічної та біоорганічної хімії. Синтетичні результати роботи важливі для дизайну та синтезу нових раніше невідомих класів тіа- та сульфокаліксаренів, які містять біофorni групи зв'язані з каліксареновим ядром через сульфонамідні або сульфонні спейсери. З біохімічного боку результати перспективні для пошуку та розробки нових потенційно біоактивних сполук серед сульфоніламідних похідних на платформі калікс[4]аренів. Дані, отримані під час дослідження, можуть стати основою для

подальшої хімічної модифікації макроциклічних сполук з метою покращення їх біоактивності і створення передумов для розробки нових лікарських засобів.

#### **5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.**

Отримані фундаментальні результати можуть знайти застосування для дизайну нових тіа- або сульфокаліксаренових похідних з різною практичною метою їх дослідження та використання наприклад у для створення фізіологічно-активних сполук, для технологій переробки ядерних відходів, для сенсорів і т.д. Окремо слід відзначити перспективи отриманих результатів при подальших дослідженнях і конструюванні нових ефективних та селективних інгібіторів протеїнтирозинфосфатаз як терапевтично важливих молекулярних мішеней при лікуванні діабету 2 типу, раку та інших захворювань.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

Науковий керівник Проєкту



Кальченко Віталій Іванович  
Директор Інституту органічної хімії НАН України