ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
чл.-кор. НАН України Андрій ВОВК
(підпис)
М.П.

АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу в рамках реалізації проєкту
із виконання наукових досліджень і розробок
Дизайн та синтез нових електронодефіцитних азолів, активних проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції

Назва конкурсу: «Наука для безпеки людини та суспільства»
Реєстраційний номер Проєкту: 2020.01/0075

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту) № 2020.01/0075 Дизайн та синтез нових електронодефіцитних азолів, активних проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Наука для безпеки людини та суспільства» протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту
Початок – 5 листопада 2020 р.
Закінчення – 15 грудня 2021 р.

Загальна вартість Проєкту, грн. 6 405 640

Вартість Проєкту по роках, грн.:
1-й рік 1 661 140
2-й рік 4 744 500

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту залучено 9 виконавців, з них:
доктори наук 2;
кандидати наук 6;
інші працівники 1.

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

Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря НАН України
02094, м. Київ, вул. Мурманська, 1
ЄДРПОУ 03563790
Залучення субвиконавців не передбачається.

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Метою проєкту є дизайн і синтез нових біоактивних гетероциклічних сполук, активних проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції, їх дослідження *in silico* та тестування *in vitro*.

4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

- Синтез заміщених імідазолів, оксазолів та тіазолів;
- Розробка QSAR моделі для прогнозування антивірусної активності та аналіз зв'язку структура-активність;
- Противірусне тестування синтезованих сполук *in vitro*;
- Ідентифікація методом молекулярного докінгу можливих білкових мішеней та характеристика *in silico* та *in vitro* деяких фармакокінетичних параметрів синтезованих сполук.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Існують ряд серйозних захворювань, пов'язаних з інфекціями, які розвиваються на тлі ослабленої імунної системи (опортуністичні інфекції). Але в даний час немає доступних противірусних препаратів проти цих інфекцій, незважаючи на їх високу поширеність. Тому виникає потреба в розробці нових ефективних антивірусних агентів для лікування опортуністичних вірусних інфекцій.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Ми пропонуємо для отримання сполук активних проти вірусів, які викликають опуртуністичні інфекції, використовувати похідні 1,3-азолів: імідазолу, тіазолу та оксазолу з електронодніфіцитними групами, що приведе до посилення дефіциту електронів ліганду та сприятиме кращому зв'язуванню ліганду з рецептором.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Проєкт присвячений розробці, синтезу й дослідженню нових біоактивних гетероциклічних сполук, активних проти вірусів, які викликають опортуністичні інфекції, тому в даній роботі задіяні методи органічного синтезу, *in silico* QSAR моделювання, молекулярний докінг, *in vitro* дослідження антивірусної активності і цитотоксичності синтезованих електронодефіцитних азолів.

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)

Всього за результатами Проєкту підготовлено 11 праць, з них 9 статей у провідних фахових журналах, 1 дисертаційна робота та 1 теза наукової доповіді:

1. Pilyo S.G., Kozachenko O.P., Zhirnov V.V., Kachaeva M.V., Kobzar O.L., Vovk A.I., Brovarets V.S. Synthesis and anticancer activity of 5-sulfonyl derivatives of 1,3-oxazole-4-carboxylates // Ukr. Bioorg. Acta. – 2020. – Vol. 15, N 2. – P. 13-21. hpps://doi.org/10.15407/bioorganica2020.02.013
2. Kovalishyn V., Zyabrev V., Kachaeva M., Ziabrev K., Keith K., Harden E., Hartline C., James S.H., Brovarets V. Design of new imidazole derivatives with anti-HCMV activity QSAR modeling, synthesis and biological testing/ J. Computer-Aided Molecular Des. – 2021. – in press. **Q2** https://doi.org/10.1007/s10822-021-00428-z
3. Kornii Y.E., Chumachenko S.A., Shablykin O.V., Rusanov E. B., Brovarets V.S. New Heterocyclization Reactions of *N*′-Substituted *N*-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)ureas with Aliphatic Amines // Russ. J. Gen. Chem. – 2021. – Vol. 91, №6. – P. 966–970. **Q3** https://doi.org/10.1134/S1070363221060025

4. Shablykin O.V., Chumachenko S.A., Brovarets V.S. Reactions of New *N*′-(2,2-Dichloro-1-cyanoethenyl)amides with Aliphatic Amines // Russ. J. Gen. Chem. – 2021. – Vol. 91, №9. – P. 1607–1612. **Q3** https://doi.org/10.1134/S1070363221090012
5. Zhirnov V.V., Velihina Ye.S., Mitiukhin O.P., Brovarets V.S. Intrinsic drug potential of oxazolo[5,4-*d*]pyrimidines and oxazolo[4,5-*d*]pyrimidines // Chem. Biol. Drug Des. – 2021. – Vol. 98, №4. – P. 561–581. **Q2** https://doi.org/10.1111/cbdd.13911
6. Semenyuta I.V., Trush M.M., Hodyna D.M., Kachaeva M.V., Metelytsia L.O., Brovarets V.S. *In vitro* and *in silico* study of 1,3-oxazol-4-yltriphenylphosphonium salts as potential inhibitors of Candida albicans transglycosylase // Ukr. Bioorg. Acta. – 2021. – Vol. 16, №1. – P. 25-33. hpps://doi.org/10.15407/bioorganica2021.01.025
7. Велігіна Є.С., Качаєва М.В., Пільо С.Г., Жирнов В.В., Броварець В.С. Розробка, синтез та *in vitro* противірусний скринінг похідних оксазоло[4,5-*d*]піримідину. В кн. «Біоактивні сполуки, нові речовини і матеріали» / за загальною ред. А.І. Вовка. Київ: Інтерсервіс, 2021. С. 9-15. https://bpci.kiev.ua/wp-content/uploads/2021/08/monograph2021.pdf
8. Северин А. О., Пильо С. Г., Потиха Л. М., Броварец В. С. Синтез и противоопухолевая активность производных 5-фенил-1,3-тиазол-4-сульфонамида // Журн. Общ. Хим. **Q3** (відправлена до друку, реєстраційний номер 1-255).
9. Velihina Ye., Pil´o S., Kobzar O., Zaliavska O., Prichard M. N., James S. H., Keith K., Hartline C., Zhirnov V., Vovk A., Brovarets V. Synthesis of some oxazolo[4,5-*d*]pyrimidine derivatives and evaluation of their antiviral activity and cytotoxicity // Arkivoc **Q4** (відправлена до друку, реєстраційний номер GC-11693WP).
10. Корній Ю. Є. Синтез нових іміногідантоїнових похідних з противірусною та протираковою активністю: дис. доктора філософії: 102 Хімія / Корній Юрій Євгенович. – Київ, 2021. – 154с.
11. Велігіна Є., Жирнов В., Зябрєв В., Броварець В. Синтез та властивості нових оксазоло[4,5-*d*]піримідинів та піразоло[1,5-*a*][1,3,5]триазинів / «Всеукраїнський симпозіум з органічної та медичної хімії, присвячений 80-річчю проф. В.Д. Орлова». – 2021. – С. 31. https://drive.google.com/file/d/1kLBZw55Qu75NXvurjpzF80vwPdKVRkeT/view

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

Синтез запропонованих електронодефіцитних похідних імідазолу, оксазолу та тіазолу характеризується простотою, високими виходами, зручністю та доступністю вихідних речовин, у порівнянні із синтезом деяких існуючих противірусних препаратів. Вихідні сполуки для синтезу є комерційно доступними та відносно недорогими, а сам синтез не потребує коштовних каталізаторів та устаткування.

Побудовані методами машинного навчання та широкого спектру молекулярних дескрипторів QSAR моделі дозволяють оцінити і відібрати ефективні противірусні агенти серед електронодефіцитних похідних імідазолу, оксазолу та тіазолу.

З ряду синтезованих та *in vitro* протестованих сполук знайдено, що трифеніл(2-феніл-5-(пропілтіо)-1*H*-імідазол-4-іл)фосфоній йодид володіє кращою антивірусною активністю порівняно із стандартними препаратами Ганцикловір і Ацикловір по відношенню до цитомегаловірусу людини, простого герпесу 1 та вірусу вітряної віспи; 5-((2-гідроксиетил)аміно)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (SI_{50} > 3125) і 5-((2-гідроксиетил)(метил)аміно)-2-(4-метилфеніл)-1,3-оксазол-4-карбонітрил (SI_{50} > 3125) у 7 разів ефективніші за ганцикловір (SI_{50} > 463) проти цитомегаловірусу; 3-((4-(діетоксифосфорил)-2-феніл-1,3-оксазол-5-іл)аміно)пропанова кислота є набагато активнішою щодо вірусу вітряної віспи (SI_{50} > 3125) порівняно з цидофовіром (SI_{50} > 20); *N*-бензил-4-тозил-5-хлоро-1,3-тіазол-2-сульфоніламід володіє вищою противірусною активністю (SI_{50} > 2218) щодо цитомегаловірусу порівняно з ганцикловіром (SI_{50} > 249), а 2,5-дифеніл-1,3-тіазол-4-іл)сульфонілпіперидин (SI_{50} > 58) проти папіломавірусу порівняно цидофовіром (SI_{50} > 1).

Методом молекулярного докінгу проаналізовано ряд ферментів і білків, що можуть бути задіяні в механізмах реплікації вірусів, які викликають опортуністичні інфекції, та знайдено потенційні мішені для синтезованих азолів з високою противірусною дією, що дозволяє провести наступні етапи *in vitro* досліджень перспективних сполук.

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

Робота має фундаментальний характер.

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

Фундаментальні результати, які були отримані і представлені у вигляді наукових публікацій, є важливими для формування наукового потенціалу і можуть бути застосовані у суспільній практиці на різних рівнях. Передусім, одержані азоли з високою противірусною активністю можуть бути використані для створення нових лікарських засобів. Практична цінність результатів пов'язана також із новими синтетичними підходами в органічному синтезі, що може бути використано як в наукових дослідженнях, так і для вирішення практичних завдань. До того ж участь і набуття досвіду молодими науковцями у цьому проєкті є суспільно значимими з огляду на перспективу.

Наші конкретні зусилля у напрямі шляхів та способів подальшого використання результатів будуть включати поширення одержаних знань шляхом участі у наукових конференціях різного рівня, оприлюдненні результатів у вигляді статей і оглядів у рейтингових виданнях. Частина результатів буде запатентована. Можлива також передача сполук спеціалізованим науково-дослідним центрам для досліджень *in vivo*. Запатентовані противірусні агенти на основі отриманих азолів разом з регламентами синтезу, аналітично-нормативною документацією, результатами первинних біологічних випробувань тощо можуть бути надані інноваційним фірмам, діяльність яких спрямована на пошук біоактивних сполук з метою конструювання лікарських препаратів, для можливої комерціалізації за умови укладання ліцензійних угод, що є потенційною суспільною цінністю цього проєкту.

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

Науковий керівник Проєкту
заступник директора з наукової роботи
Володимир БРОВАРЕЦЬ