

Інформація до проекту (для подальшої публікації)

Секція: Розробка і впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, фармацевтики, профілактики та лікування захворювань; біотехнології

Назва проекту: Нові принципи синтезу N-, S-вмісних гетероциклів за допомогою фармакофорного моделювання

Тип роботи - наукова робота

Організація-виконавець: Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет» (ДВНЗ УДХТУ)
(повна назва)

АВТОРИ ПРОЕКТУ:

Керівник проекту (П.І.Б.) Варениченко Світлана Анатоліївна
(основним місцем роботи керівника проекту має бути організація, від якої подається проект)

Науковий ступінь кандидат хімічних наук
вчене звання _____

Місце основної роботи Державний вищий навчальний заклад «Український державний хіміко-технологічний університет» (ДВНЗ УДХТУ)

Проект розглянуто й погоджено рішенням наукової (вченої, науково-технічної) ради (назва вищого навчального закладу/наукової установи) від «30» 08 2019 р., протокол № 7.

Інші автори проекту: Залізна Катерина Володимирівна, Задорожній Павло Вікторович, Покотило Ігор Олександрович, Загорулько Сергій Павлович, Ковтун Антон Володимирович, Сметанін Микола Вікторович

Пропоновані терміни виконання проекту (до 36 місяців)
з 01.01.2020 по 31.12.2022

Орієнтовний обсяг фінансування проекту: 2100 тис. грн.

1. АНОТАЦІЯ (до 5 рядків) (короткий зміст проекту)

Незважаючи на велику кількість наявних лікарських препаратів, проблема пошуку нових високоефективних і малотоксичних сполук залишається актуальною. Синтез, вивчення хімічних, фізичних і біологічних властивостей, а також встановлення практичної цінності нових похідних N-, S-вмісних гетероциклів відноситься до перспективних і інтенсивно досліджуваних галузей хімії гетероциклічних сполук. Проект спрямовано на пошук серед синтезованих сполук за допомогою рецепторно-орієнтованого віртуального скринінгу і біохімічного тестування *in vitro* фармакофорних структур та встановлення кореляції структура-біологічна активність.

2. ПРОБЛЕМАТИКА ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇЇ АКТУАЛЬНІСТЬ (до 10 рядків)

Проект спрямовано на розробку методів синтезу біологічно активних N-, S-вмісних гетероциклів із застосуванням молекулярного докінгу та подальше біохімічне тестування синтезованих сполук. Наприклад, синтез структурних аналогів зворотних інгібіторів

ацетилхолінестерази та інгібіторів PARP-1, FGFR1 та CK2, які широко використовуються для лікування хвороб нейродегенерації та онкологічних захворювань. Попередні результати досліджень запропонованого проекту пройшли широку апробацію, їх зміст викладено у профільних наукових виданнях і отримали схвальні відгуки. Для окремих синтезованих сполук встановлено виражену нейротропну дію, що беззаперечно свідчить про перспективність подальших досліджень в даному напрямі.

3. МЕТА ТА ОСНОВНІ ЗАВДАННЯ (до 10 рядків)

Основною метою роботи є створення нових біологічно активних речовин та розробка нових шляхів їх синтезу на основі комп'ютерного моделювання та дослідження природних об'єктів шляхом застосування промислово доступних реагентів та процесів. Удосконалення синтетичних протоколів синтезу прекурсорів з метою подальшого одержання зворотних інгібіторів холінестераз, інгібіторів PARP-1, FGFR1, CK2 та виявлення біологічної активності серед гідрованих похідних тієно[2,3-d]піримідин-4(3*H*)-онів, о-гідроксифенільних похідних піразолів, бенздіазепінів та N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів.

Для досягнення поставленої мети необхідно вирішити наступні завдання:

- апробація впровадження одностадійного методу отримання похідних октагідроакридинів, хлоракридинів та акридонів з кількісним виходом у синтезі моно- та димерних похідних «Такрину» – лікувальних засобів проти хвороби Альцгеймера;
- синтез потенційних непланарних інгібіторів PARP-1 та низькомолекулярних інгібіторів FGFR1 та CK2. Експериментальне дослідження активності отриманих сполук за допомогою як віртуального скринінгу так і біохімічного тестування;
- пошук сполук-лідерів антимікробної активності серед нових гідрованих похідних тієно[2,3-d]піримідин-4(3*H*)-онів та о-гідроксифенільних похідних піразолів;
- за допомогою молекулярного докінгу виявлення біологічної активності та сайтів зв'язування серед синтезованих N-гетарил-2,2-дихлорацетамідинів.

4. ОЧІКУВАНІ РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОНАННЯ ПРОЕКТУ ТА ЇХ НАУКОВА НОВИЗНА (до 10 рядків)

Актуальність отриманих результатів пов'язана з проблемами лікування онкологічних захворювань, хвороби Альцгеймера та ін. При проведенні біологічних тестувань серед структурних аналогів лікарського засобу Такрин очікується збереження посилене інгібування активності ацетилхолінестерази при зменшенні гепатотоксичності. Авторами розроблено методику синтезу потенційних інгібіторів PARP-1 з фіксованою карбоксамідною групою непланарної структури, тобто синтезовані сполуки будуть позбавлені позбавлених вад ДНК-інтеркаляторів, замічених тетрагідро1(2*H*)-ізохінолінів на основі легкодоступного циклогексанон-2-карбоксаміду.

5. НАУКОВА ТА/АБО ПРАКТИЧНА ЦІННІСТЬ РЕЗУЛЬТАТІВ (до 10 рядків)

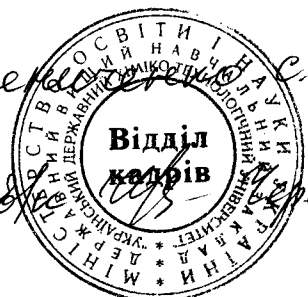
У порівнянні з існуючими аналогами запропоновані авторами методики синтезу біологічно-активних сполук застосовують малостадійні синтетичні підходи, що дозволяють одержувати цільові сполуки складної будови у м'яких умовах за короткий час з високим виходом, залучаючи різноманітні субстрати та мінімізуючи вплив характеру замісників на перебіг реакції. А запропонований авторами метод синтезу гідрованих похідних акридинів є новим та немає аналогів у світі. Хлоракридини та акридони вперше було отримано зі 100% виходом впродовж 30 хвилин за кімнатної температури. Оскільки у системі хімічних знань відсутні аналоги досліджуваних авторами перегруповань, тому детальне дослідження механізмів нової доміно-реакції може бути вагомим внеском у розвиток теоретичних уявлень в органічній хімії. Попередні результати досліджень визнані гідними публікацій у закордонних фахових виданнях і сприяють визнання та

підвищенню рейтингу дніпровської школи органічної хімії. Розроблені синтетичні методики і прийоми можуть бути використані при синтезі складних природних сполук та їх аналогів, а також при пошуку нових фармпрепаратів.

Керівник проекту *Варешченко С. А.*

Підпис: *[Signature]*

Згідно Варешченко С. А.
засвідчує
проб. фазів. [Signature]



Крамсікова Т. Г.