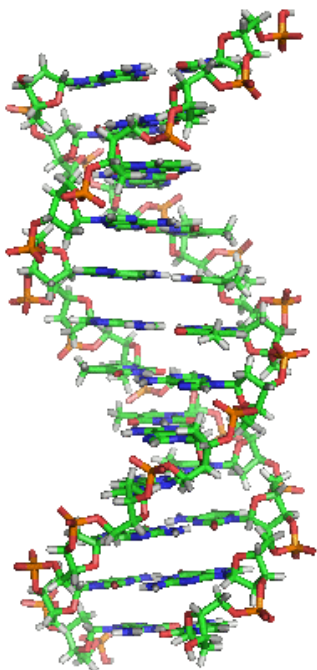




# ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

## «АЗАГЕТЕРОЦИКЛИ. ПОШУК ВИСОКОАКТИВНИХ МОЛЕКУЛ ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ КАНДИДАТІВ У ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ»



1. **КОНЕЧНИЙ Юліан Тарасович** – доктор філософії, асистент кафедри мікробіології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

2. **ЮШИН Ігор Михайлович** – асистент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

3. **ПОЛОВКОВИЧ Святослав Володимирович** – доктор хімічних наук, доцент, професора кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології, Національний університет «Львівська політехніка»

Львів – 2024

Кількість публікацій за роботою:

- 2 патенти України на корисну модель
- 38 статей (27 у зарубіжних виданнях, 5 в журналах Q1 та 4 – Q2)

Загальна кількість посилань на публікації авторів за роботою згідно з базами даних:

- **121**, h-index = **7** (згідно з базою даних Web of Science)
- **174**, h-індекс = **8** (згідно з базою даних Scopus)
- **239**, h-індекс = **10** (згідно з базою даних Google Scholar)

**КОНЕЧНИЙ Юліан Тарасович**, Web of Science ResearcherID: K-6379-2018, Scopus author ID: 57222226566, Google Academia: Yulian Konechnyi. За темою роботи представлено: 13 статей (13 - у зарубіжних виданнях), опубліковано 2 патенти на корисну модель та 3 свідоцтва про первісне депонування штаму мікроорганізму. Загальний результат наукових досліджень висвітлено у 40 статтях (з яких 27 – у зарубіжних виданнях), 17 тез доповідей конференцій. Загальна кількість посилань на публікації, згідно базами даних: Web of Science – 12/1, Scopus – 41/3, Google Scholar – 108/6)

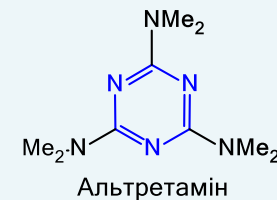
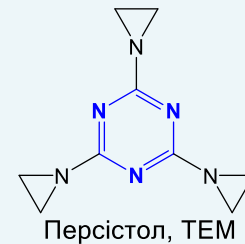
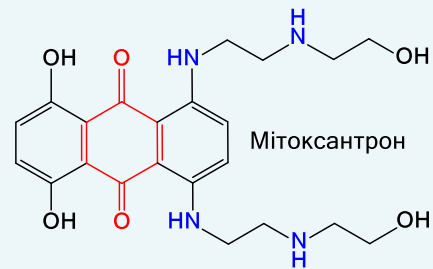
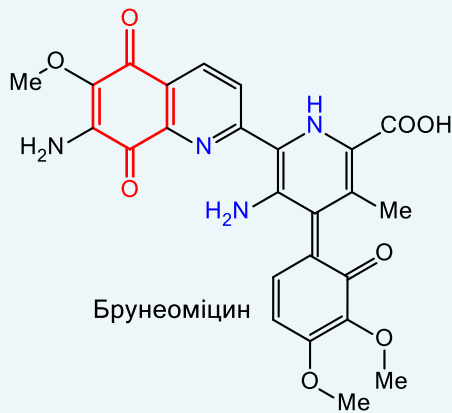
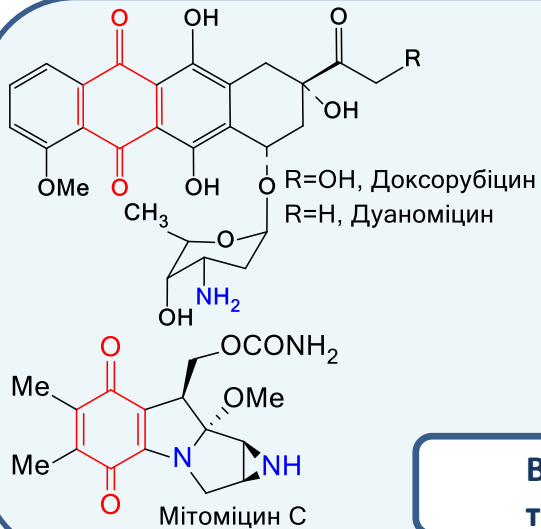
**ЮШИН Ігор Михайлович**, Web of Science ResearcherID: AAE-2794-2021, Scopus author ID: 57216820509, Google Academia: Ihor Yushyn. За темою роботи представлено: 4 статті (3 - у зарубіжних виданнях). Загальний результат наукових досліджень висвітлено у 14 статтях (з яких 12 – у англomовних журналах), 14 тез доповідей конференцій. Загальна кількість посилань на публікації, згідно базами даних: Web of Science – 19/3, Scopus – 30/3, Google Scholar – 46/4)

**ПОЛОВКОВИЧ Святослав Володимирович**, Web of Science ResearcherID: JAC-7806-2023, Scopus author ID: 36634574500, Google Academia: Svyatoslav Polovkovych. За темою роботи представлено: 23 статті (21 – у зарубіжних виданнях). Загальний результат наукових досліджень висвітлено у 50 статтях (з яких 25 – у журналах індексованих у науко метричних базах даних), 49 тез доповідей конференцій. Загальна кількість посилань на публікації згідно базами даних: Web of Science – 101/6, Scopus – 140/7, Google Scholar – 175/9, є співавтором трьох патентів України на корисну модель, посібника Лабораторна імунологія та двох підручників: Біологічна хімія; Аналітична хімія.

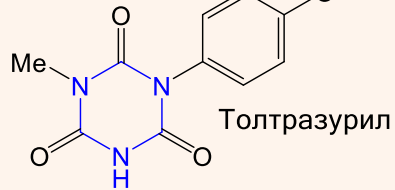
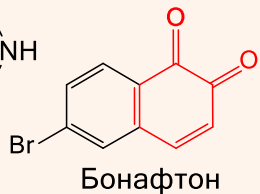
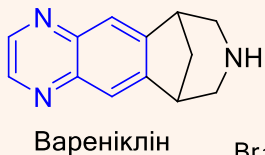
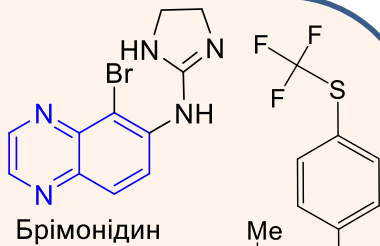
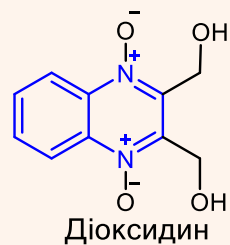
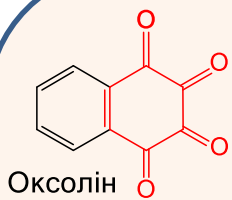
## Основні напрямки дослідницької роботи

ОСОБЛИВОСТІ СИНТЕЗУ ТА ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ  
S,N-ВМІСНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК ПОХІДНИХ  
1,4-ХІНОНІВ, ХІНОКСАЛІНІВ ТА 1,3,5,-ТРИАЗИНІВ ЯК  
ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ АГЕНТІВ

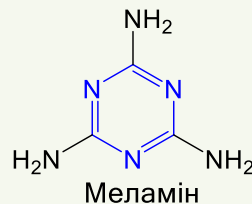
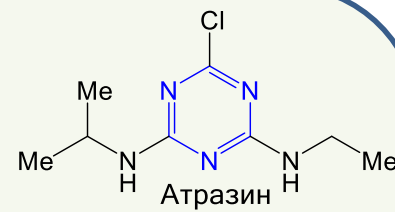
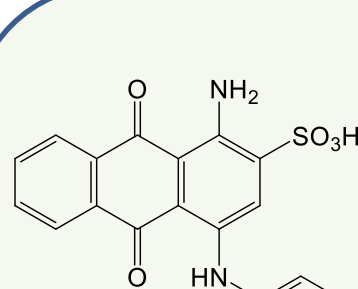
СИНТЕЗ 1,2-ДІАЗОЛВМІСНИХ ПОХІДНИХ АЗОЛІДИНОНІВ ЯК  
ПОТЕНЦІЙНИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК.  
ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОТИМІКРОБНОЇ АКТИВНОСТІ АЗОЛІДИНОНІВ



**Використовують у хіміотерапії лімфолейкозів та інших злоякісних пухлин**

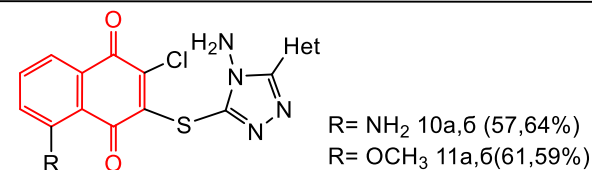
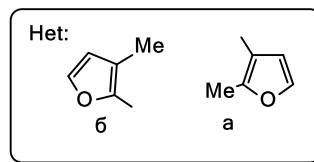
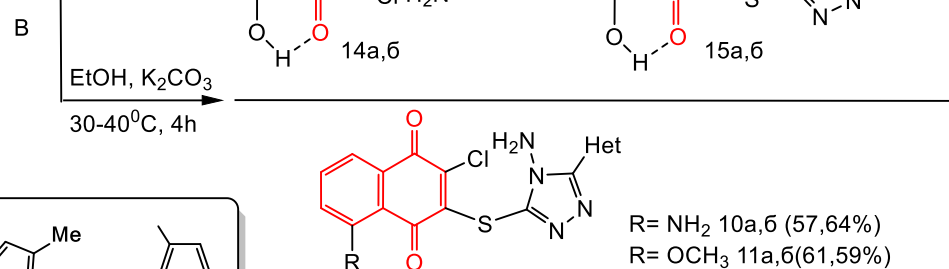
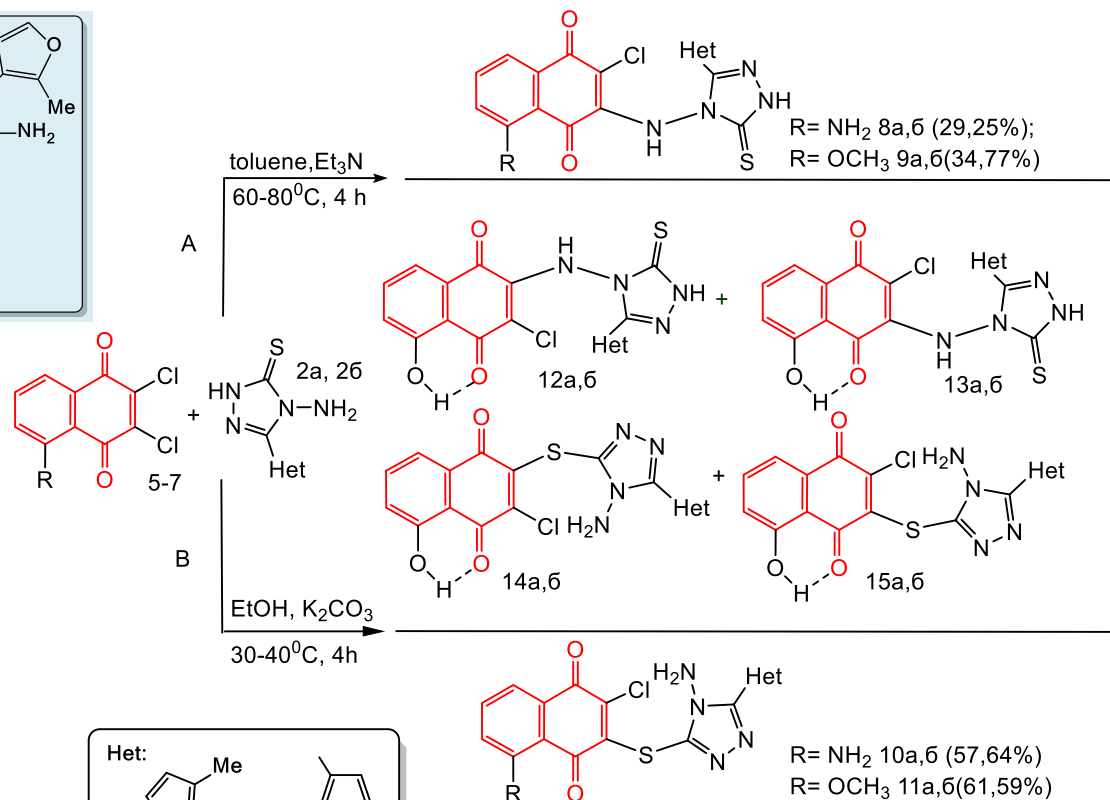
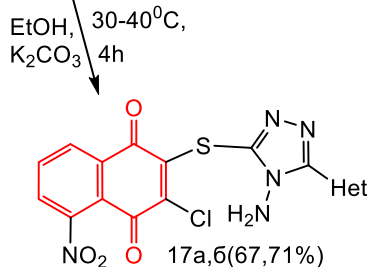
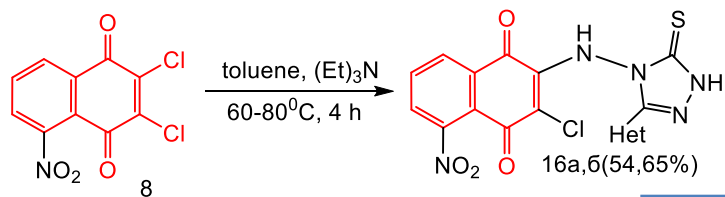
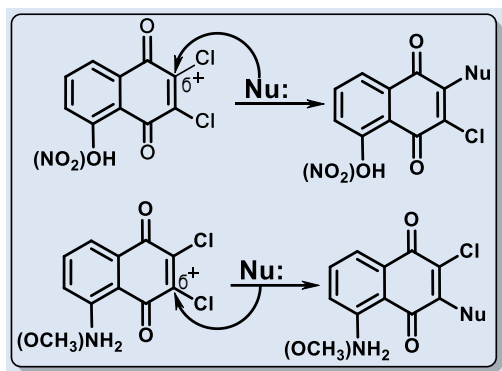
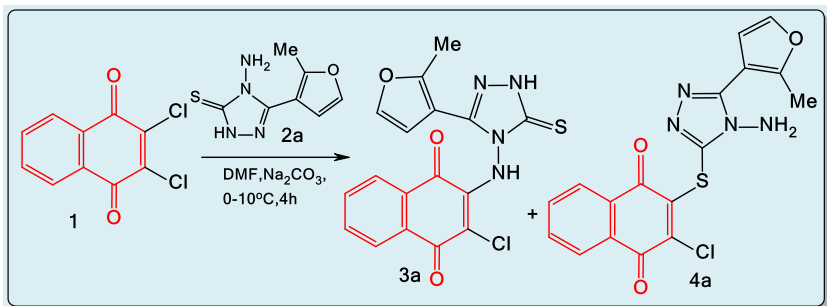


**Застосовують, як антибактеріальні, протівірусні, антипротозойні та засоби проти тютюнопаління, також у терапії глаукоми**



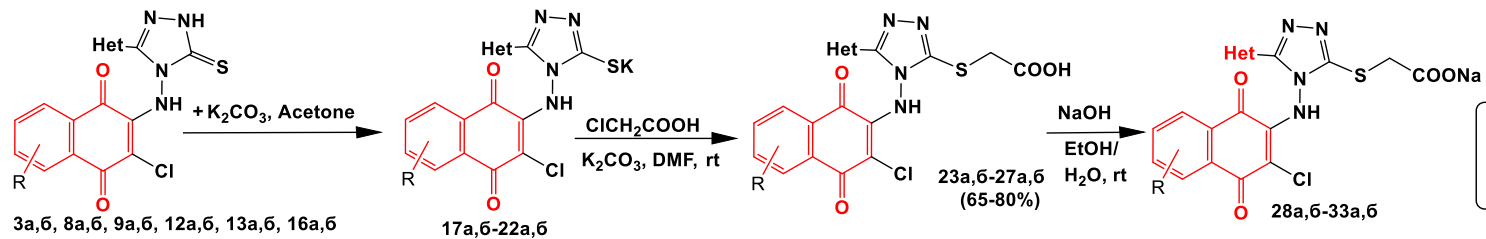
**Використання у промисловості (барвники, гербіциди, полімерні матеріали)**

# Синтез нових екзофункціоналізованих *S,N*- вмісних гетероциклічних похідних 5-*R*-2,3-дихлор-1,4-нафтохінону

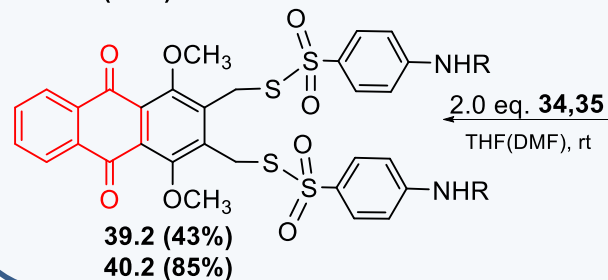
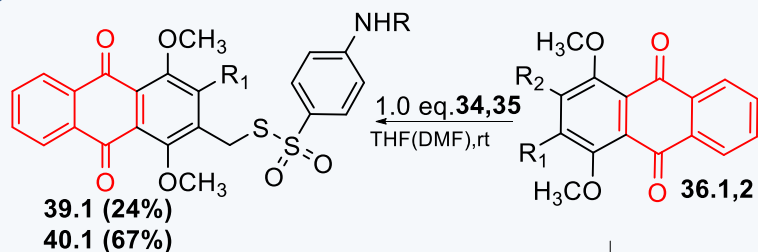


Quinone substituent	5-H		5-NH <sub>2</sub>		5-NO <sub>2</sub>		5-OH		5-OCH <sub>3</sub>	
Atom number	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>2</sub>
f <sub>NN</sub> HOMO	0,12	0,12	0,00	0,01	0,18	0,18	0,00	0,01	0,00	0,00
f <sub>NN</sub> LUMO	<b>0,12</b>	<b>0,12</b>	<b>0,13</b>	<b>0,10</b>	<b>0,10</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,11</b>	<b>0,12</b>	<b>0,10</b>

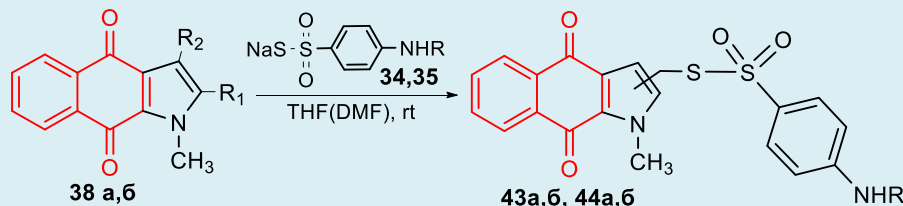
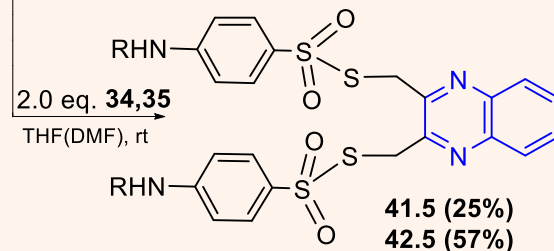
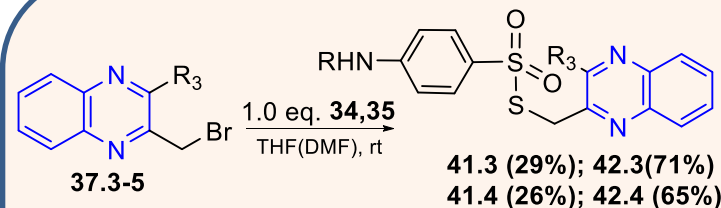
# Алкілювання екзофункціоналізованих S,N-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук



## Синтез тіосульфатних похідних хінонів та хіноксалінів

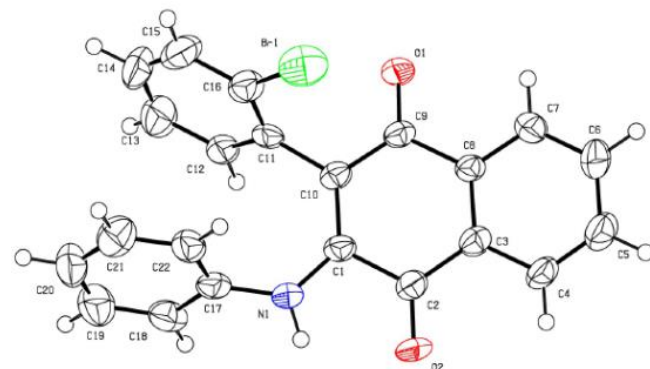
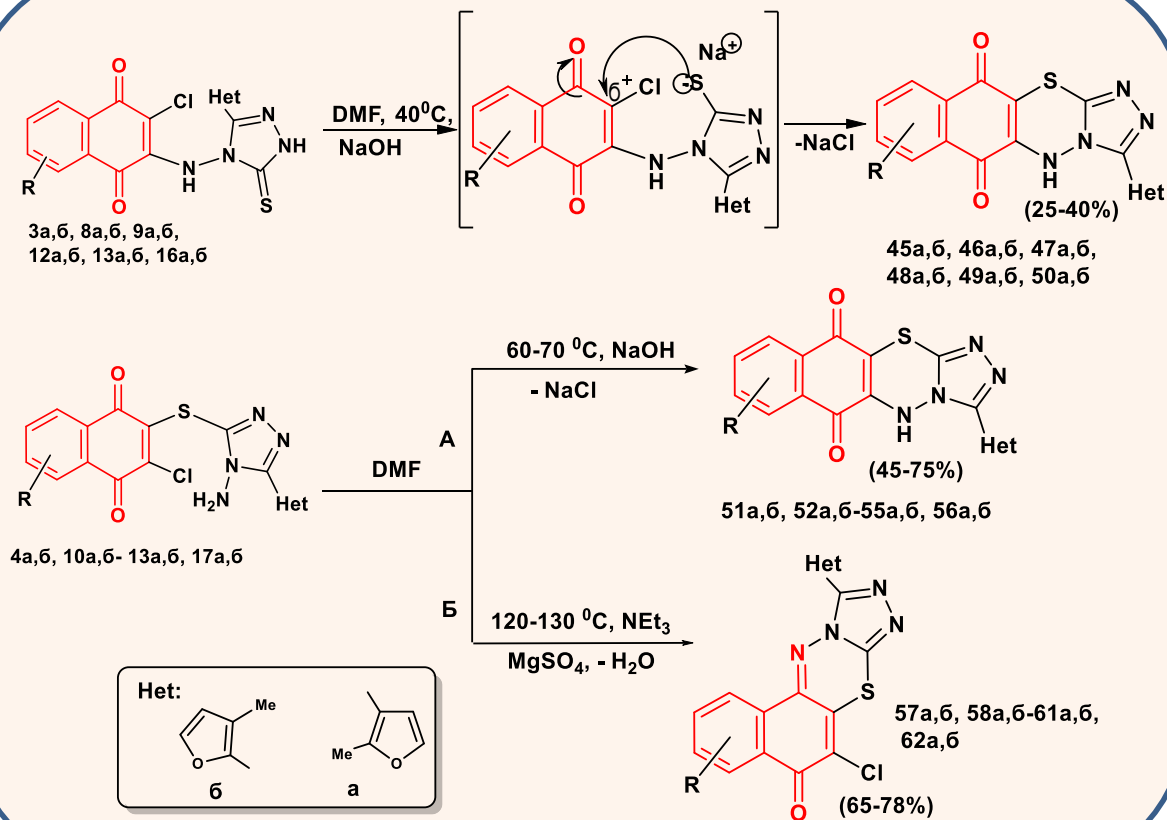


R = H (39.1,2;41.3-5)  
R = Ac (40.1,2;42.3-5)  
R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Br; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Br (2)  
R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Br (1)  
R<sub>3</sub> = Cl (3)  
R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub> (4)  
R<sub>3</sub> = CH<sub>2</sub>Br (5)

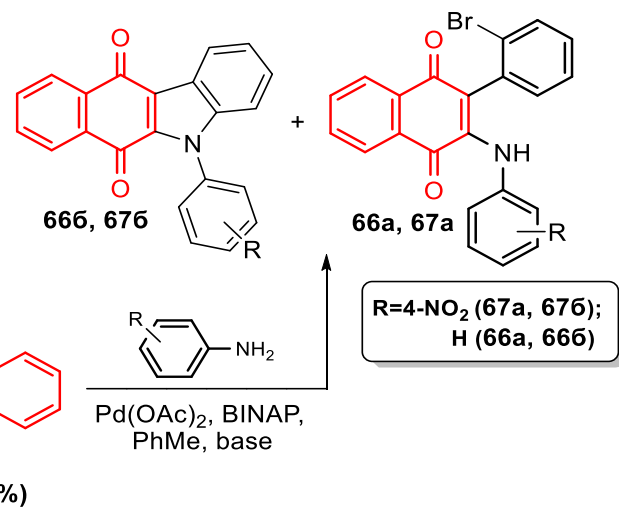


R<sub>1</sub> = CH<sub>2</sub>Cl; R<sub>2</sub> = H (a)  
R<sub>1</sub> = H; R<sub>2</sub> = CH<sub>2</sub>Cl (6)  
R = H (34,43)  
R = Ac (35,44)

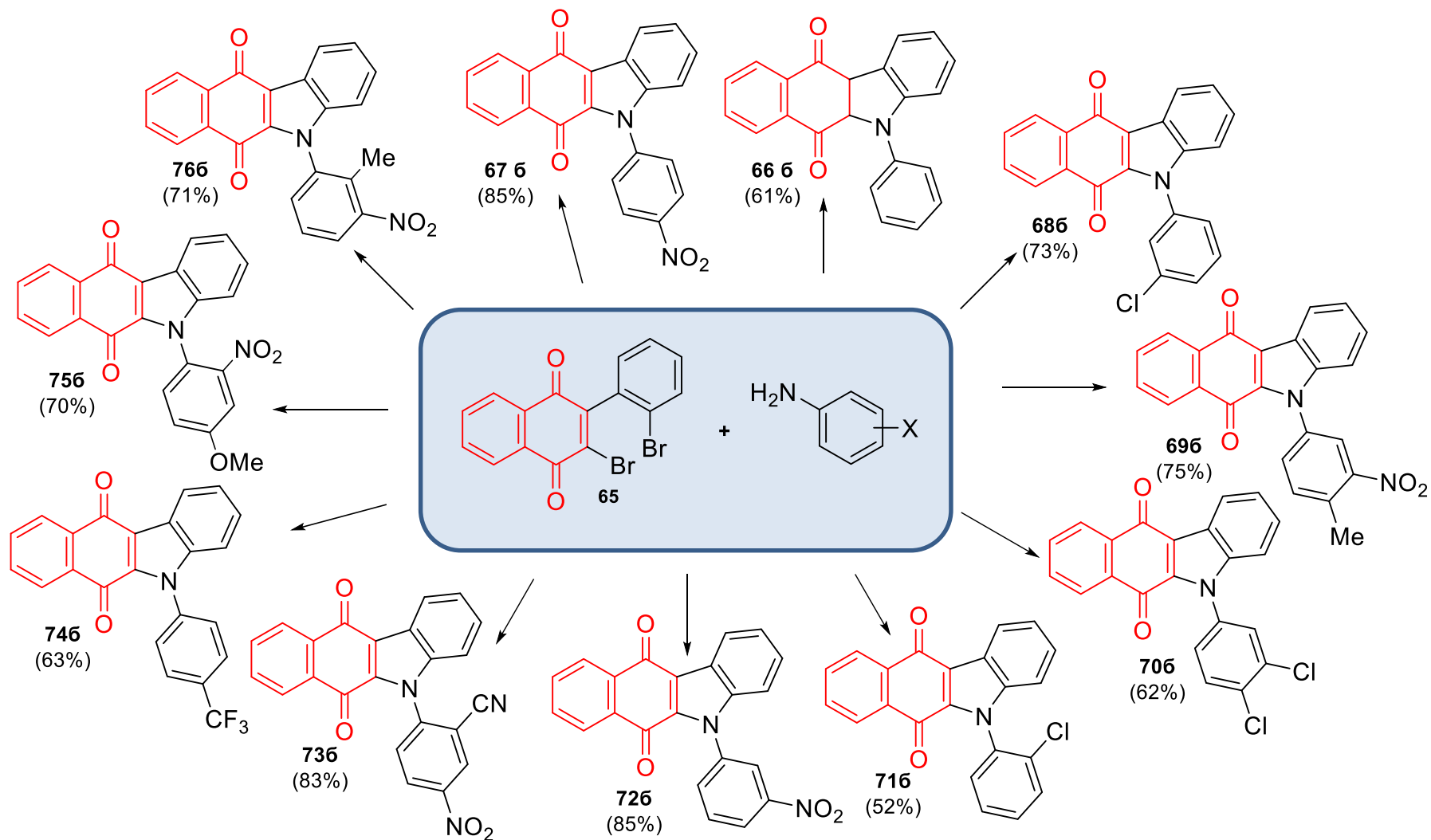
**Циклізація екзофункціоналізованих *S,N*-вмісних гетероциклічних похідних 1,4-хіноїдних сполук.  
Синтез 2-бромо-3-(2-бромофеніл)-1,4-нафтохінону та отримання на його основі 5*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів**



**ORTEP вигляд продукту 66a**

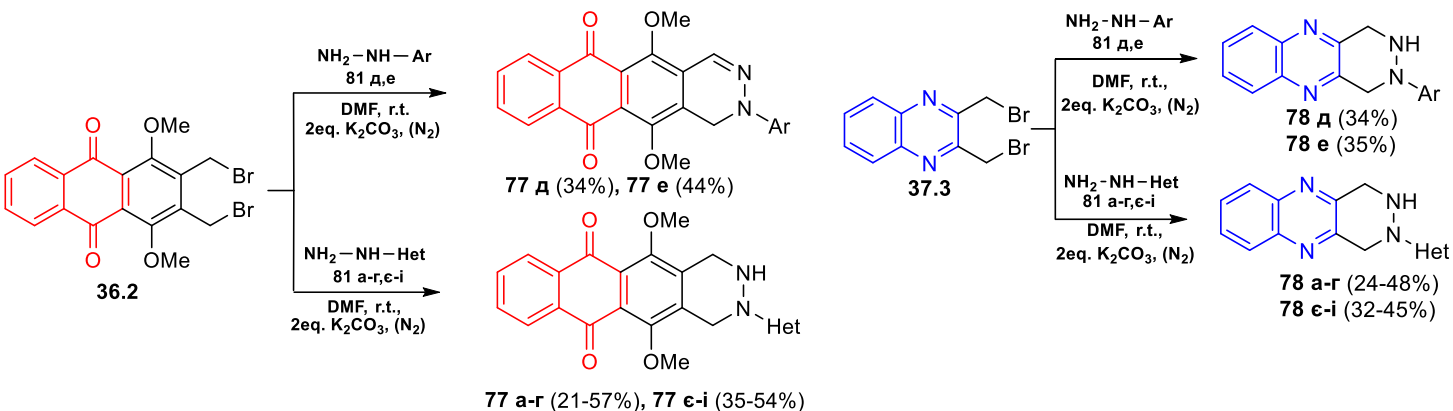


Синтез ряду 5-заміщених-5Н-бензо[б]карбазол-6,11-діонів реакцією Бухвальда-Хартвіга

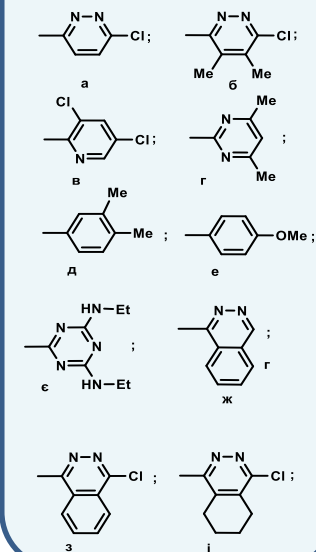




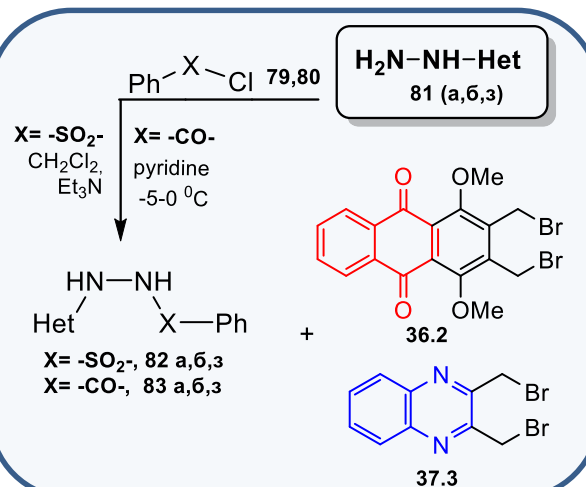
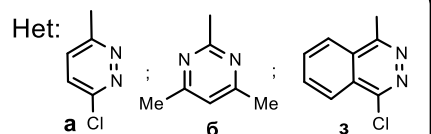
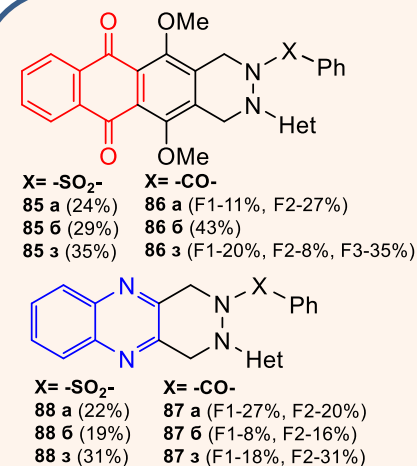
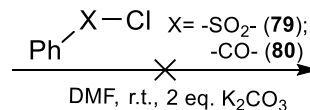
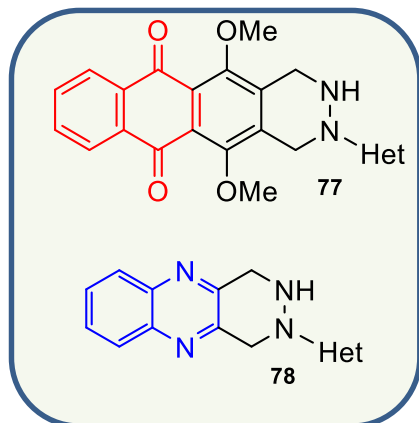
**Синтез похідних 1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазину та 1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5-*b*]хіноксаліну**



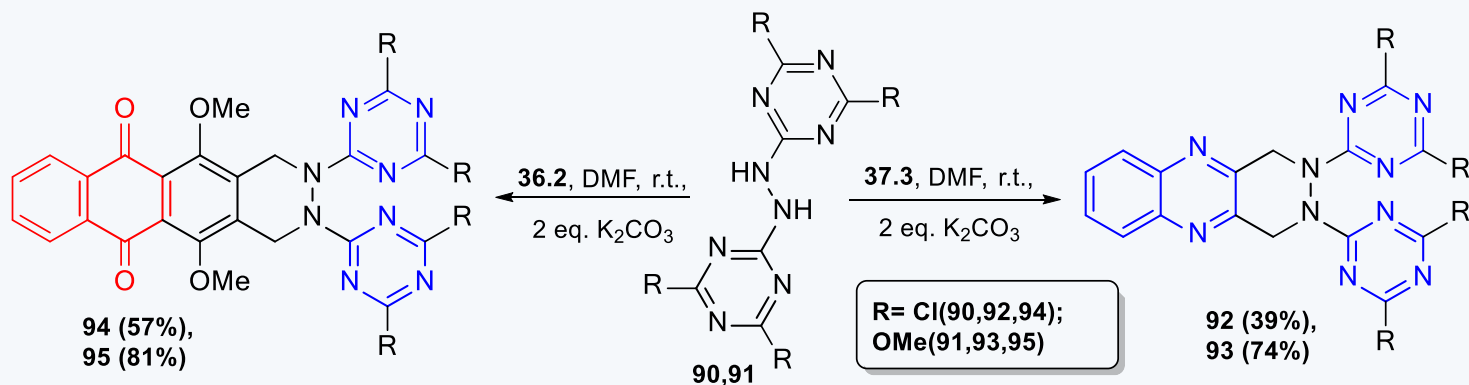
**Ar(Het) :**



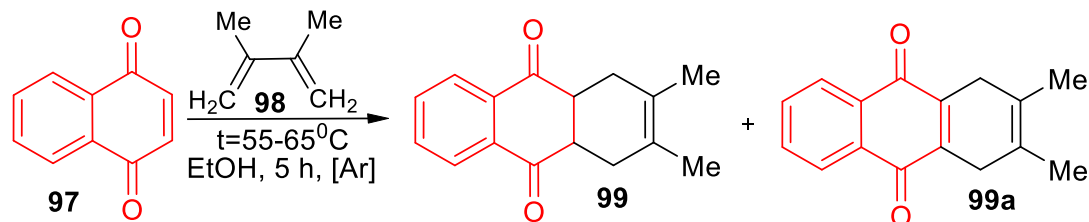
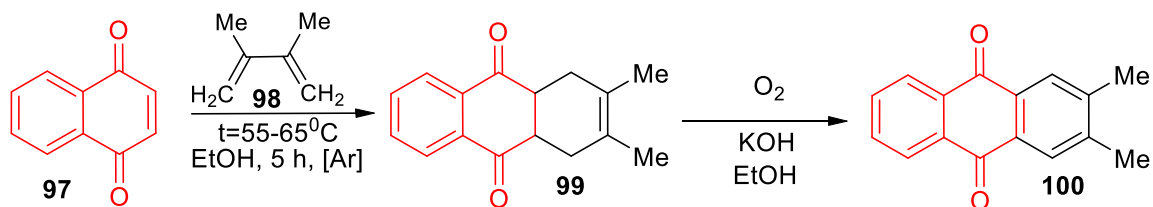
**Модифікація синтезованих 2H(*R*<sub>1</sub>)-3-Ar(Het)-піридазинів на основі хіноксаліну **78** та антрахінону **77****



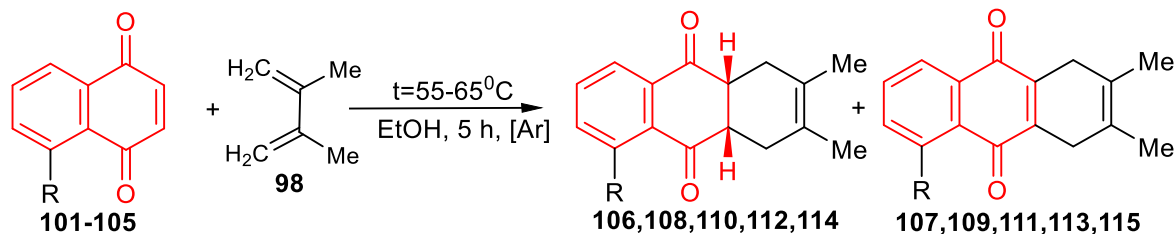
**Дослідження реакції циклоконденсації у синтезі нових піридазиновмісних похідних хінонів та хіноксалінів з триазиновим фрагментом**



**Реакції [4+2]-циклоприєднання 1,4-нафтохінону**

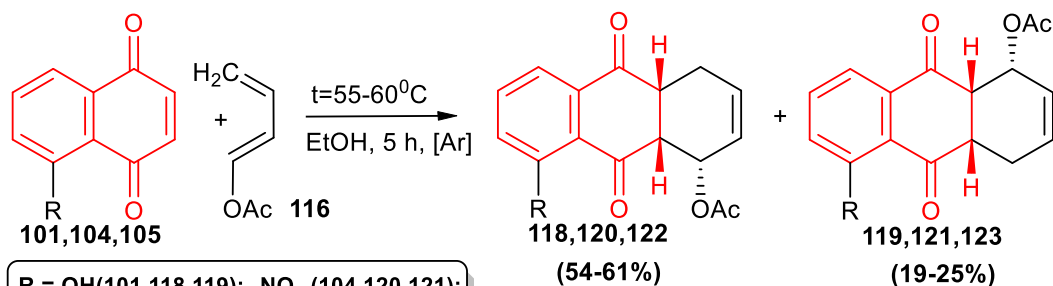


# Дослідження циклоприсаднання 5-R-заміщених похідних 1,4-нафтохінону з 2,3-диметилбутадієном

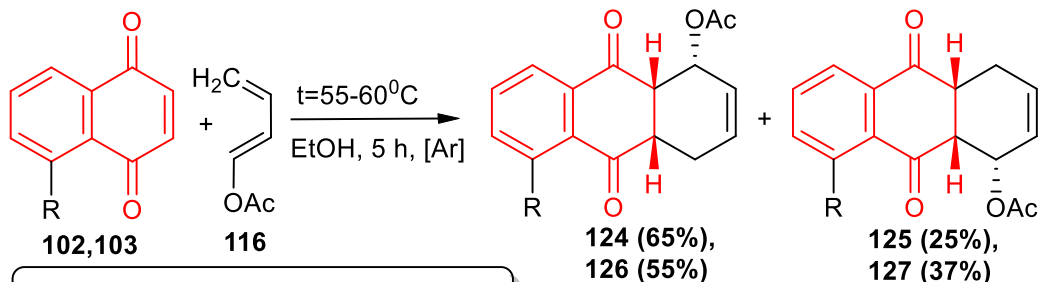


**R = OH(101,106,107);**  
**OMe(102,108,109);**  
**OAc (103,110,111);**  
**NO<sub>2</sub> (104,112,113);**  
**NH<sub>2</sub> (105,114,115)**

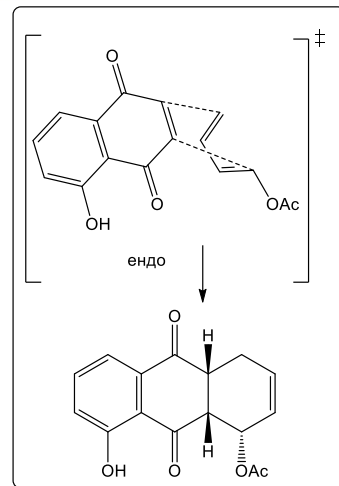
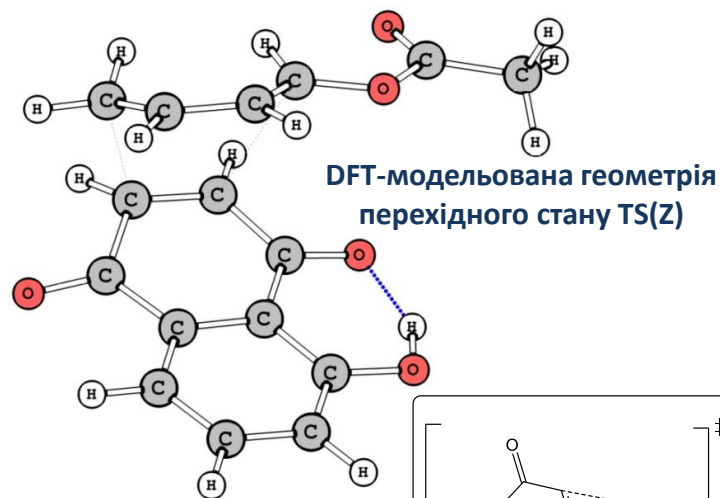
# Синтез карбоциклічних похідних 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 1-ацетокси-1,3-бутадієном



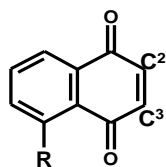
**R = OH(101,118,119); NO<sub>2</sub> (104,120,121);**  
**NH<sub>2</sub> (105,122,123)**



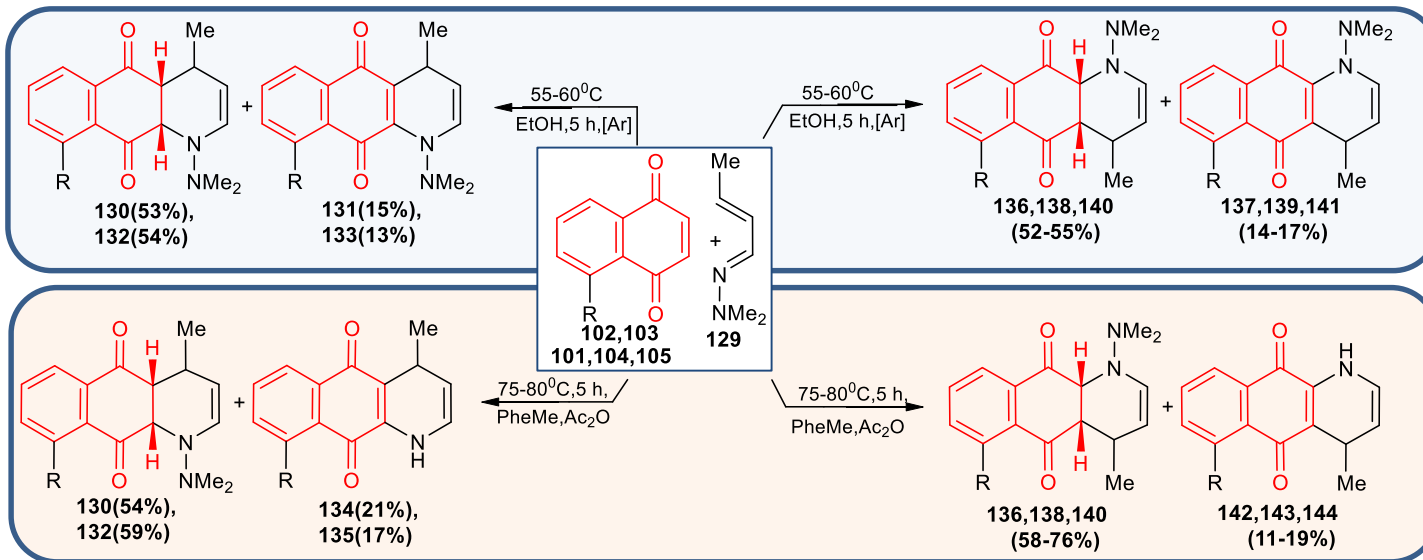
**R = OMe(102,124,125); OAc (103,126,127)**



# Розрахунок індексів реакційної здатності Фукуї

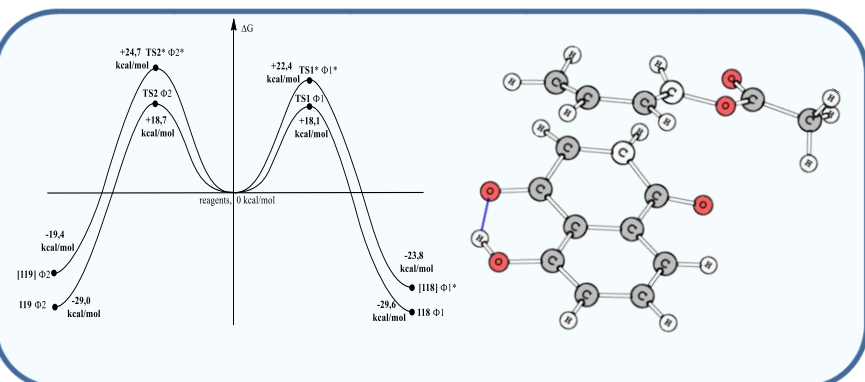


R	5-OH		5-OCH <sub>3</sub>		5-OAc		5-NO <sub>2</sub>		5-NH <sub>2</sub>	
Номер атома C	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>	C <sup>3</sup>	C <sup>2</sup>
f <sub>NN</sub> B3MO	0,00	0,00	0,03	0,01	0,02	0,01	0,02	0,03	0,00	0,01
f <sub>NN</sub> HBMO	0,11	0,11	0,12	0,11	0,11	0,11	0,10	0,11	0,12	0,10



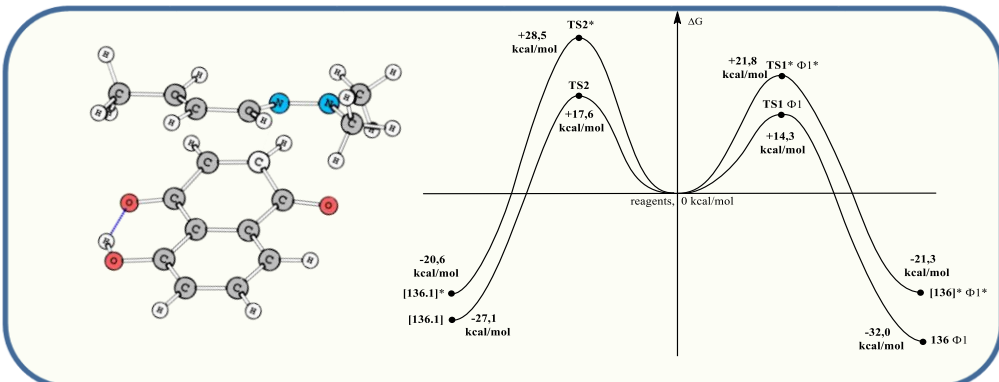
**R = OH(101,136, 137,142,146,147);**  
**OMe (102,130,131, 134,148,149);**  
**OAc (103,132,133, 135,150,151);**  
**NO<sub>2</sub> (104,138,139, 143,152,153);**  
**NH<sub>2</sub> (105,140,141, 144,154,155)**

**DFT- дослідження реакції 5-ОН-1,4-нафтохінону з 1-ацетокси-1,3-бутадієном та 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозом**



*M06-2X/6-31G(d,p)* модельований профіль реакції

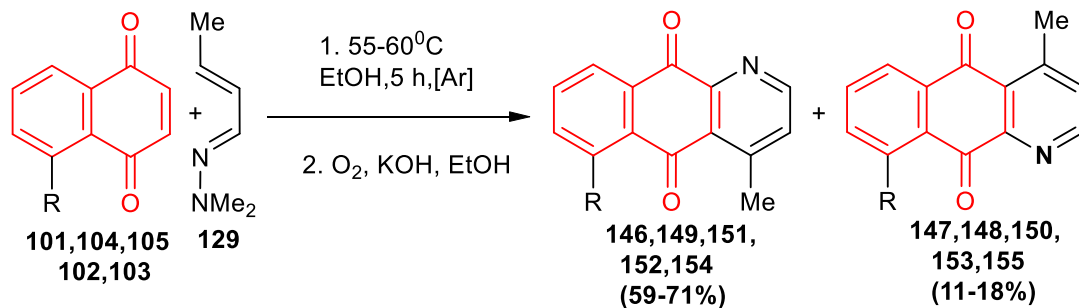
DFT-модельована геометрія перехідного стану TS(Z)



DFT-модельована геометрія перехідного стану

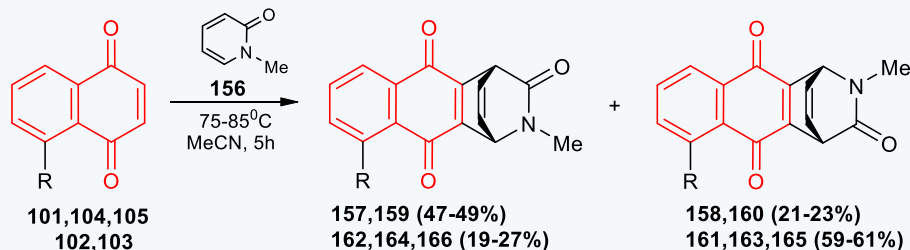
*M06-2X/6-31G(d,p)* модельований профіль реакції

## Взаємодія 5 заміщених 1,4-нафтохінонів з 2-бутеналь-*N,N*-диметилгідрозом

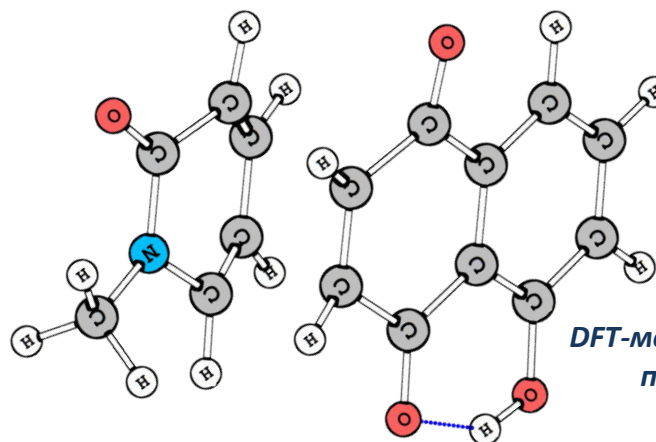
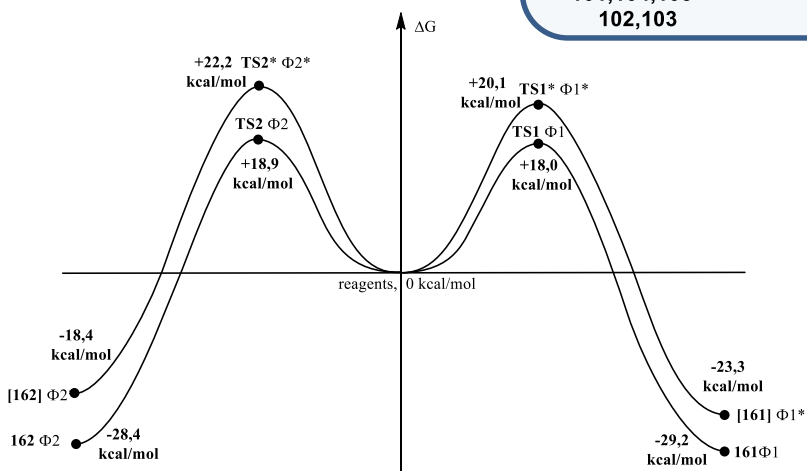


R = OH(101,136,  
137,142,146,147);  
OMe (102,130,131,  
134,148,149);  
OAc (103,132,133,  
135,150,151);  
NO<sub>2</sub> (104,138,139,  
143,152,153);  
NH<sub>2</sub> (105,140,141,  
144,154,155)

### Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера 5-*R*-1,4-нафтохінонів з 1-метил-1*H*-піридин-2-оном



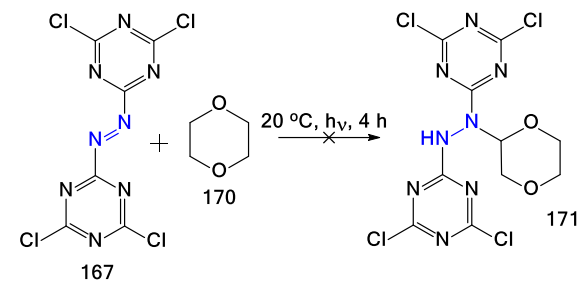
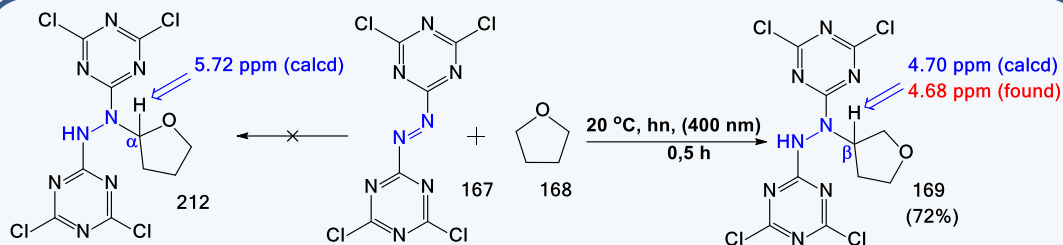
R = OH(101,161,162);  
OMe (102,157,158);  
OAc (103,159,160);  
NO<sub>2</sub> (104,163,164);  
NH<sub>2</sub> (105,165,166)



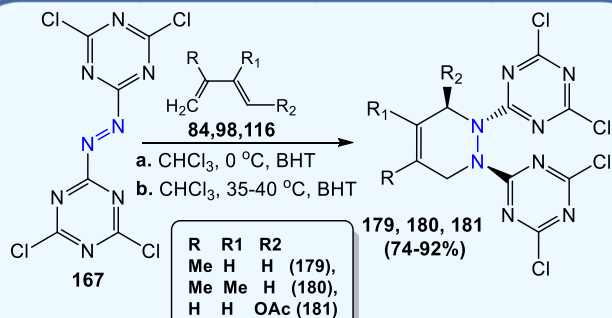
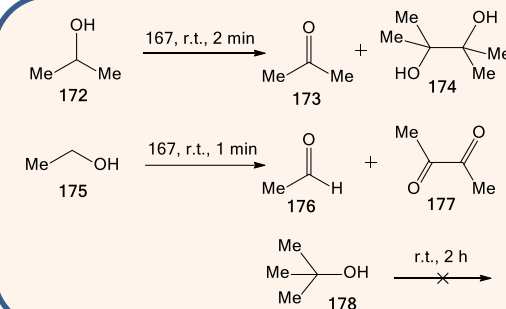
DFT-модельована геометрія  
перехідного стану

M06-2X/6-31G(d,p) модельований профіль реакції

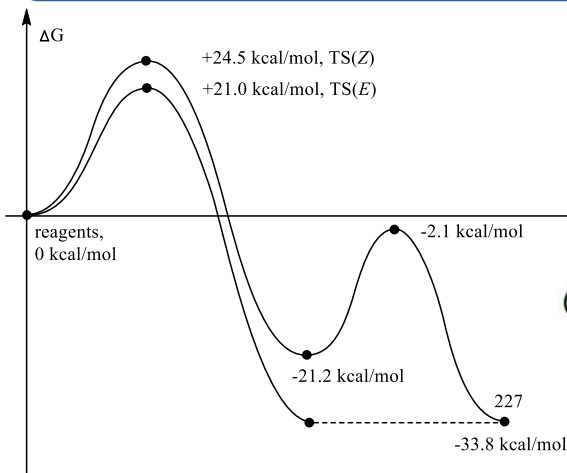
## Дослідження реакційної здатності біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену



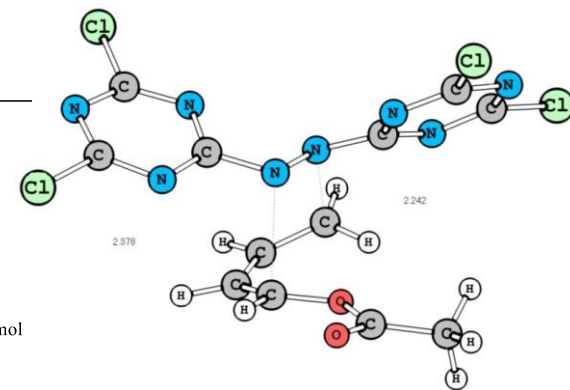
Сполука	HOMO, eV	LUMO, eV	$\omega$ , eV	N, eV
тетраціаноетилен	-8,95	-4,74	5,55	0
азоціанурхлорид	-7,87	-3,95	4,45	1,09
сим-тетразин	-6,94	-3,23	3,48	2,01
МАНГ	-8,22	-3,08	3,11	0,74
нітроетилен	-8,20	-2,67	2,67	0,75
DEAD	-7,13	-2,56	2,57	1,82



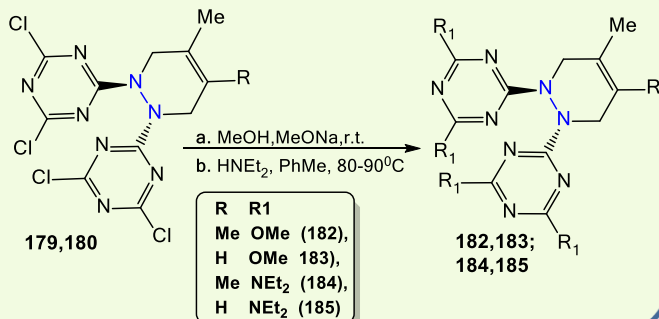
### Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-бутадієнами



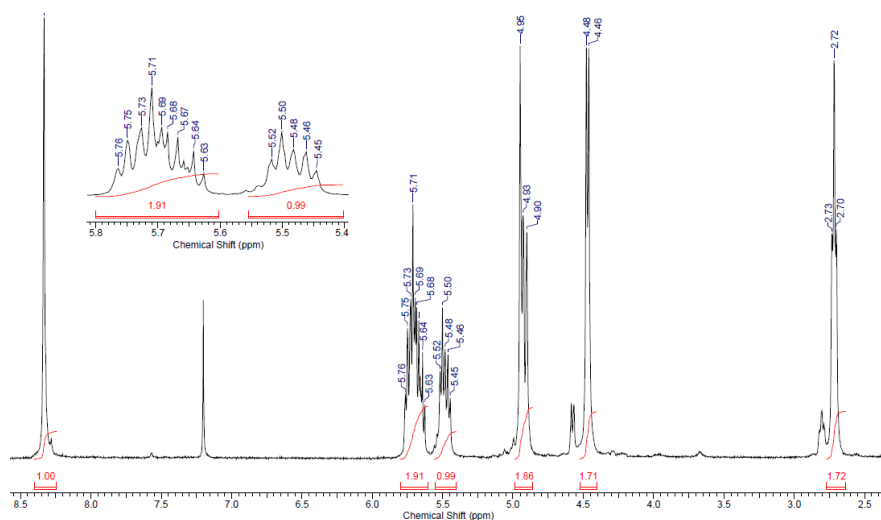
*M06-2X/6-31G(d,p)* модельований профіль реакції



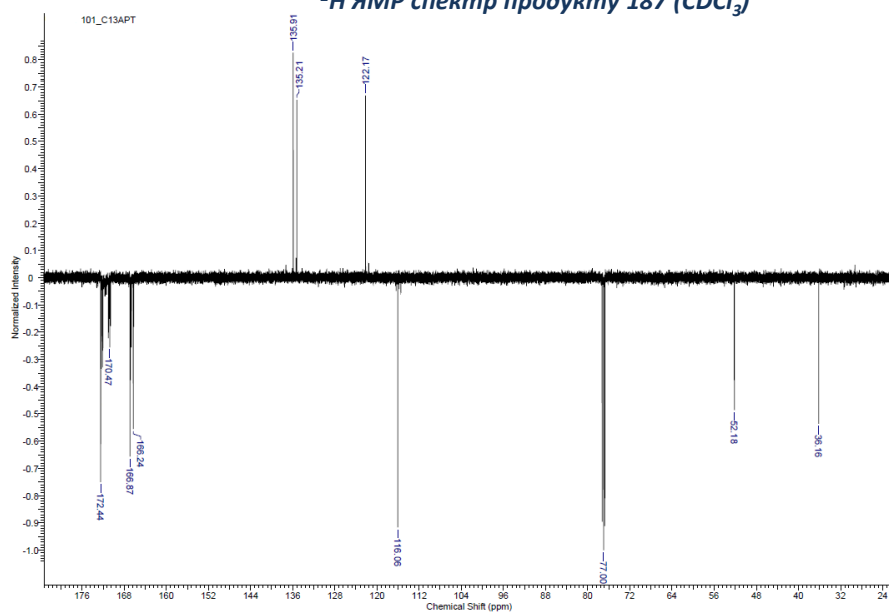
*M06-2X/6-31G(d,p)* геометрія перехідного стану реакції 167 з 1 АСО-2,3-диметилбутадієном 116



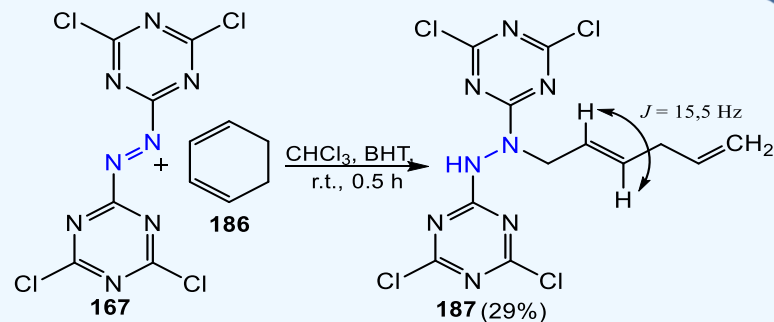
**Дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-циклогексادیєном**



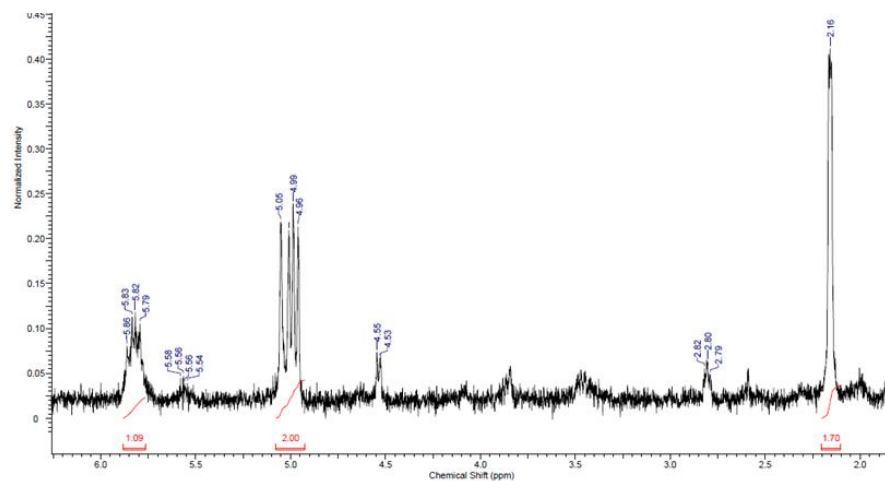
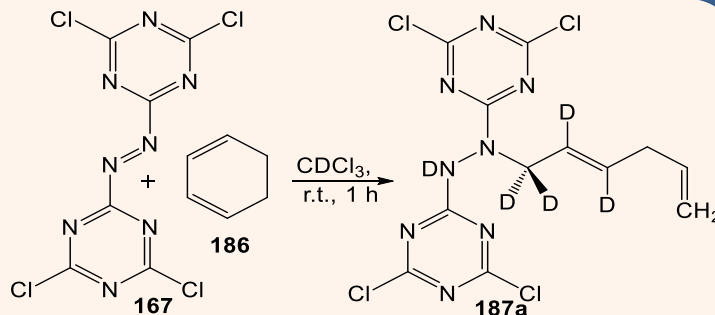
**<sup>1</sup>H ЯМР спектр продукту 187 (CDCl<sub>3</sub>)**



**<sup>13</sup>C ЯМР спектр продукту 187 (CDCl<sub>3</sub>)**

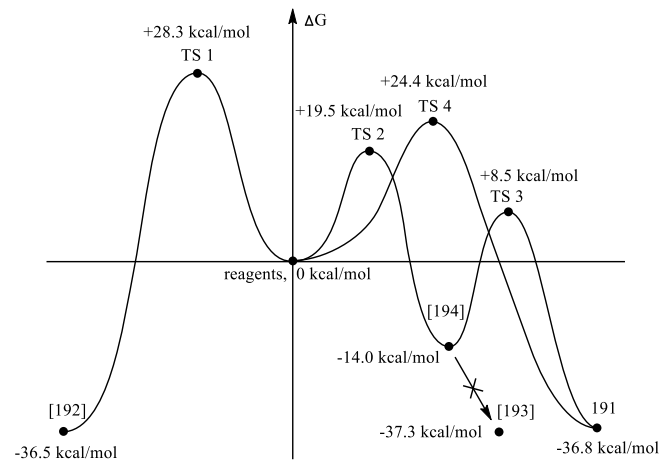
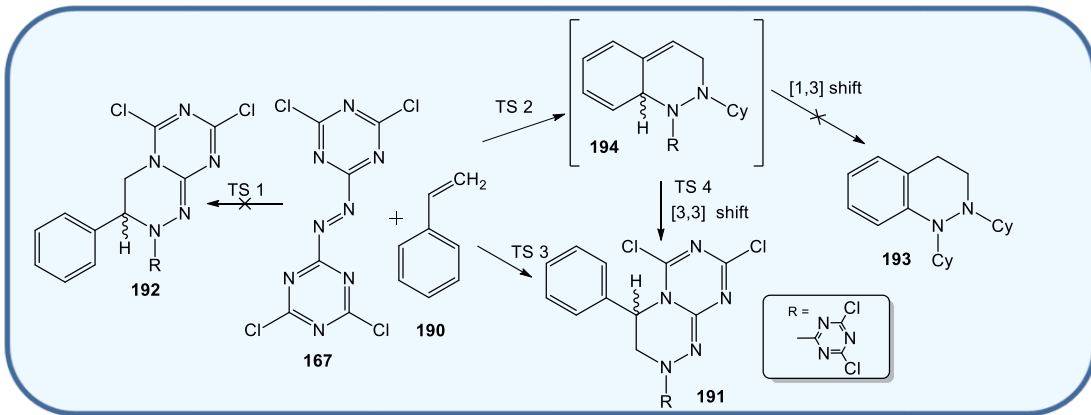


**Дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з 1,3-циклогексادیєном**

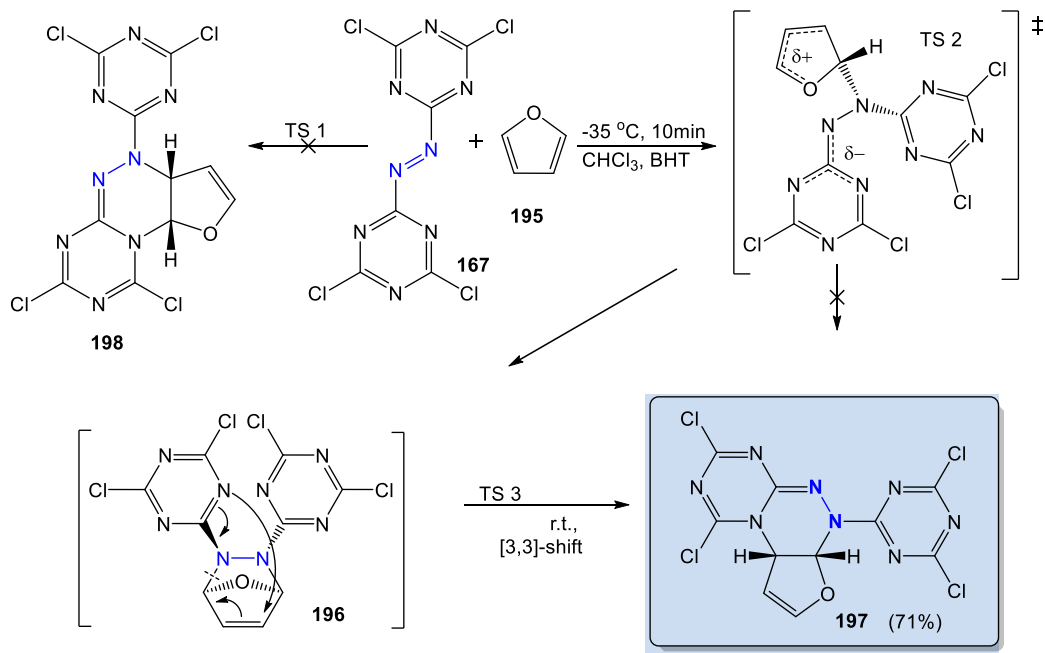


**<sup>1</sup>H ЯМР спектр продукту 187a (CDCl<sub>3</sub>)**

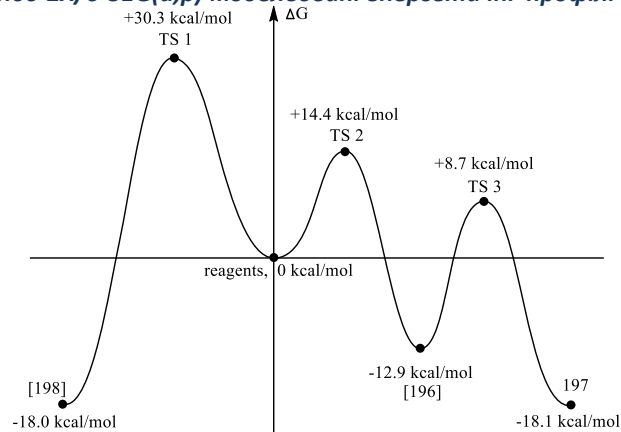
## Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з стиреном



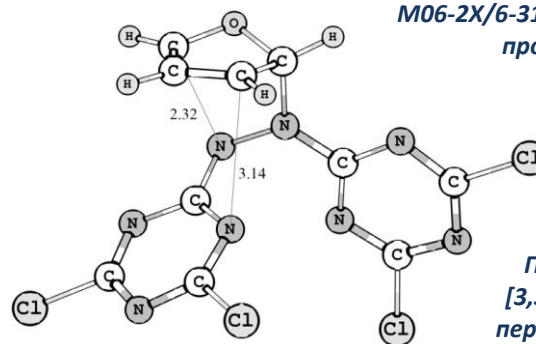
## Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном



### M06-2X/6-31G(d,p) модельовані енергетичні профілі реакцій



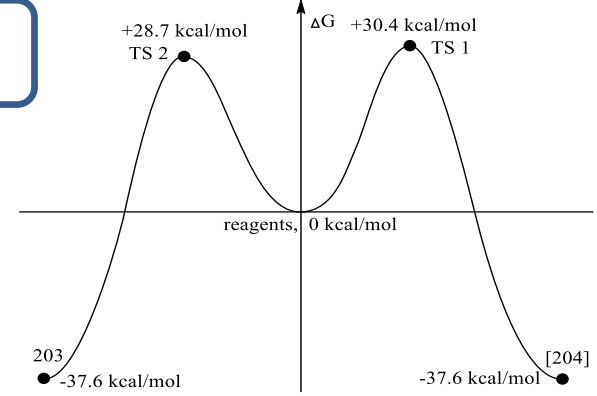
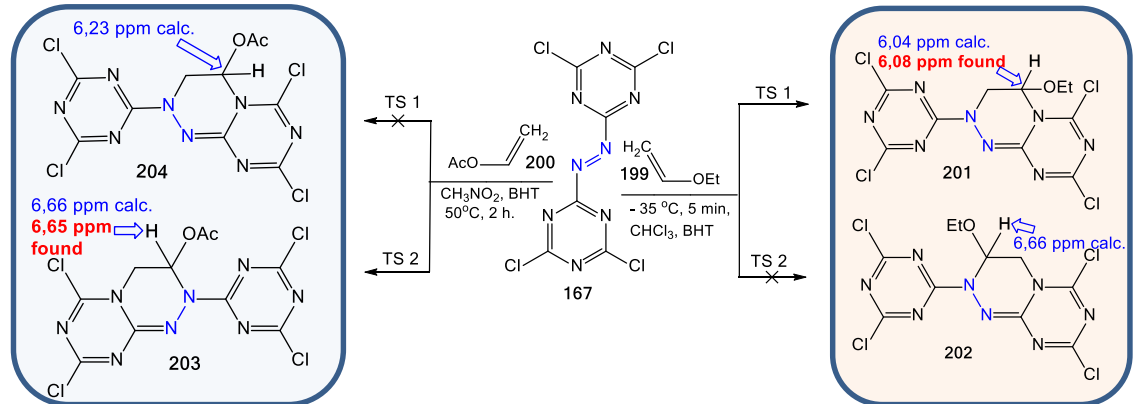
### M06-2X/6-31G(d,p) модельований профіль реакції



Перехідний стан [3,3]-сігматропного перегрупування (TS 3) 16

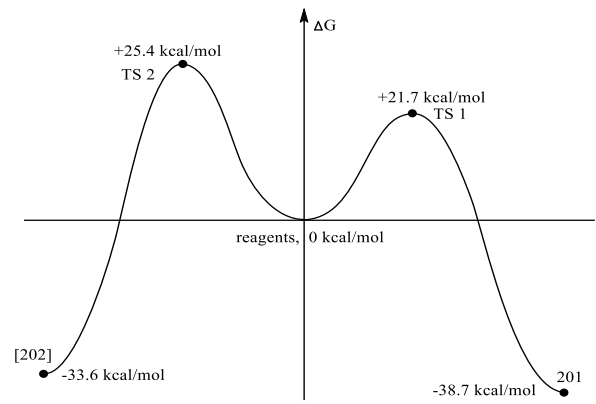
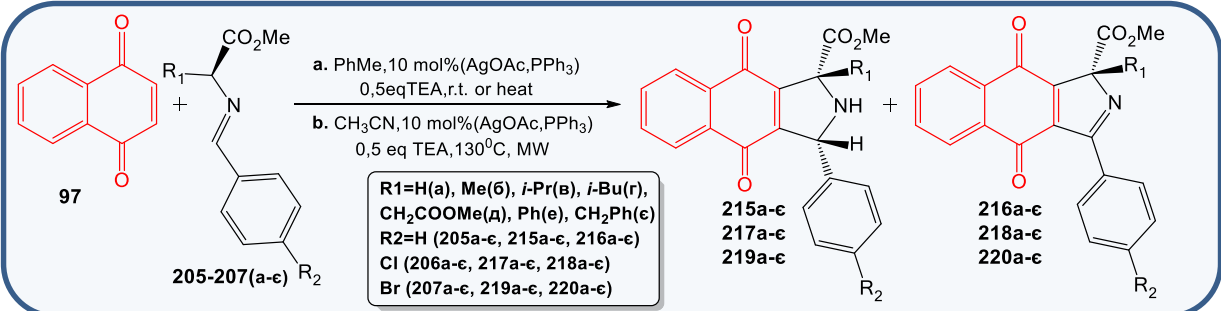


# Експериментальні та DFT-дослідження реакції Дільса-Альдера біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з гетероатомними дієнофілами



**M06-2X/6-31G(d,p) модельований профіль реакції 167 з вінілацетатом**

## Синтез нових похідних 1,4-хінонів з використанням реакції [3+2] циклоприєднання азотетинів на основі естерів $\alpha$ -амінокислот

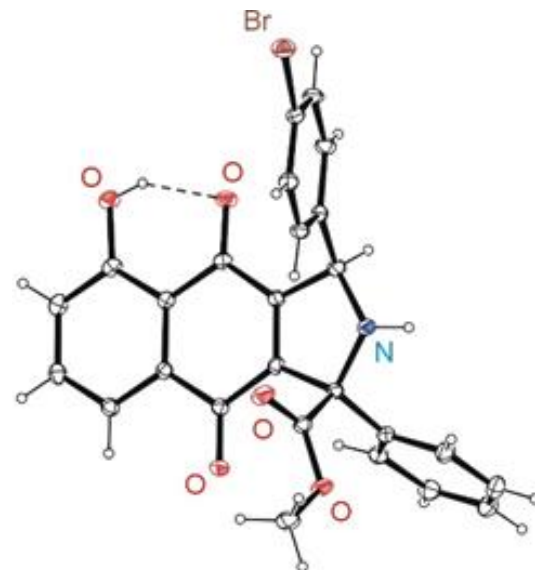
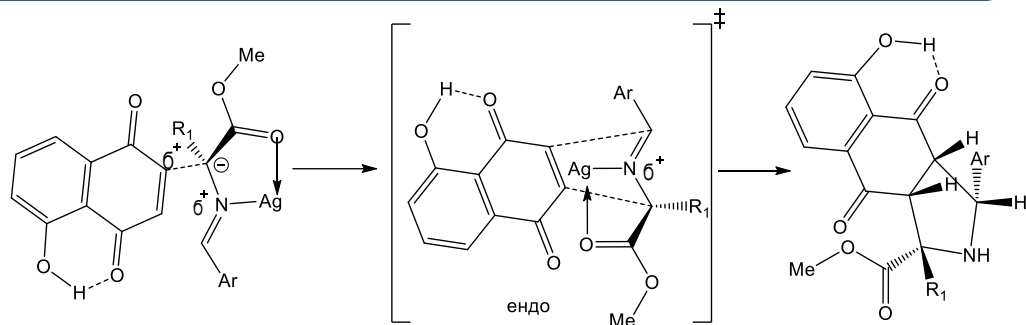


**M06-2X/6-31G(d,p) модельований профіль реакції 167 з вінілетиловим етером**

Азотетини	Реакційні умови, 10 mol % AgOAc, PPh <sub>3</sub> , 0.5eq. Et <sub>3</sub> N, PhMe, 24 h	Вихід продуктів, %	
Ala	r.t.	65-79	-
	60°C	23-49	3-8
PhGly	60°C	89-97	-
Phe	60°C	36-77	-

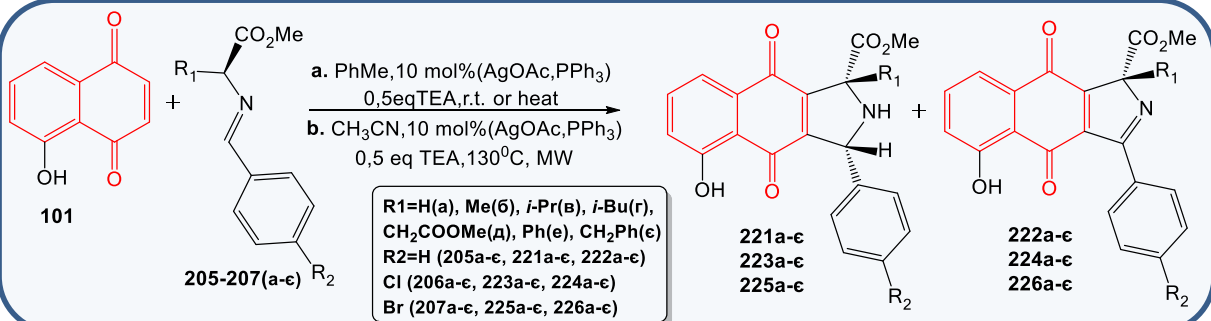
Азотетини	Реакційні умови, 10 mol% AgOAc, PPh <sub>3</sub> , 0.5eq. Et <sub>3</sub> N	Вихід продуктів, %	
Asp	PhMe, 60°C, 24 h	35-47	9-21
	CH <sub>3</sub> CN, 130°C, MW, 4 h	7-34	0-11
Val	CH <sub>3</sub> CN, 130°C, MW, 4 h	27-45	-
Leu	CH <sub>3</sub> CN, 130°C, MW, 4 h	21-37	8-15

**Експериментальні та DFT-дослідження реакції [3+2] циклоприєднання 5-ОН-1,4-нафтохінону з азометинами на основі естерів  $\alpha$ -амінокислот**



ORTEP вигляд продукту 225e

**Аналіз значень розрахованих та експериментальних спектральних даних  $^1\text{H}$ -ЯМР для 226д та кореляція з даними PCA**

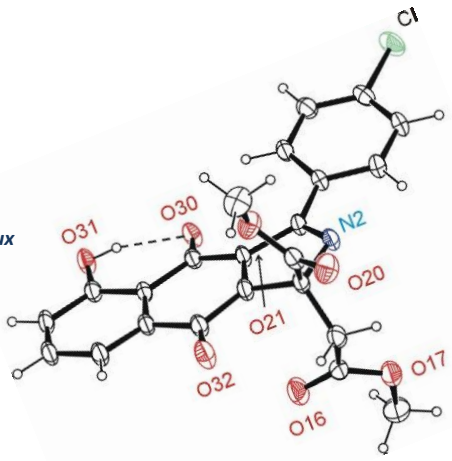


Номер протона	Хімічний зсув, м.ч.		
	GIAO $^1\text{H}$ -ЯМР		$^1\text{H}$ -ЯМР в CDCl <sub>3</sub>
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>	Форма 1
6	7.41	7.54	7.34 (dd)
7	7.78	8.14	7.68 (t)
8	7.81	7.88	7.71 (dd)

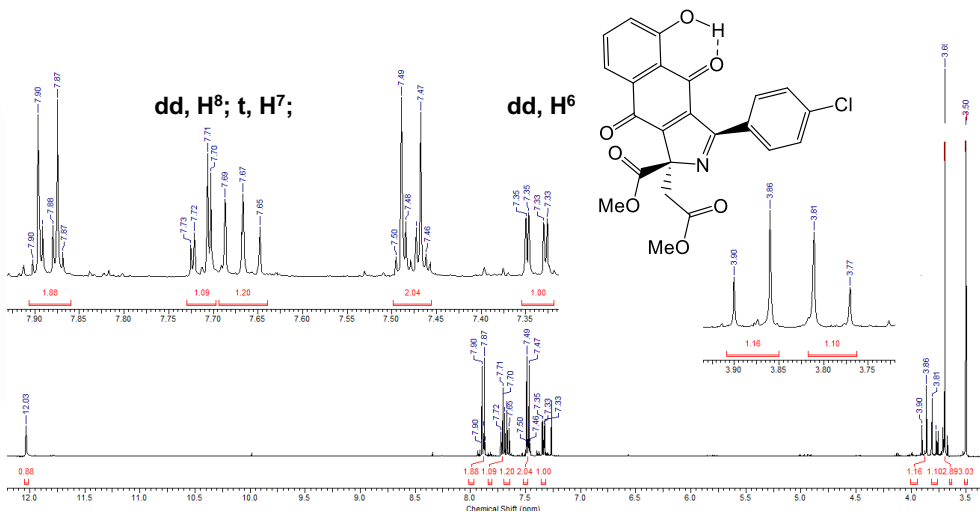
Значення розрахованих та експериментальних спектральних даних  $^1\text{H}$ -ЯМР продукту 226д

Номер протона	Дб, м.ч., GIAO обчислена / знайдена зі спектру	
	Форма 1	
	CA C <sup>2</sup>	CA C <sup>3</sup>
H <sup>6</sup> -H <sup>7</sup>	0.37/0.34	0.60/0.34
H <sup>7</sup> -H <sup>8</sup>	0.03/0.03	0.26/0.03
H <sup>6</sup> -H <sup>8</sup>	0.40/0.37	0.34/0.37

Значення Дб, м.ч., GIAO обчислена / знайдена для продукту 226д



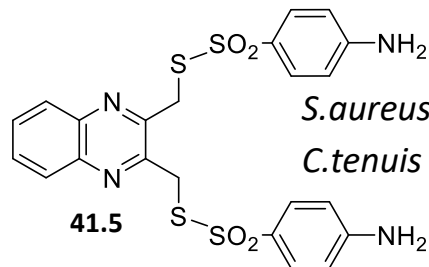
ORTEP вигляд продукту 226д



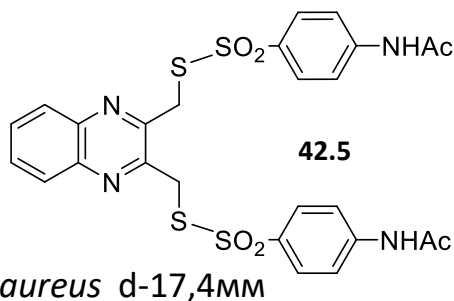
$^1\text{H}$  ЯМР спектр продукту 226д (CDCl<sub>3</sub>)

## Антимікробна активність синтезованих продуктів

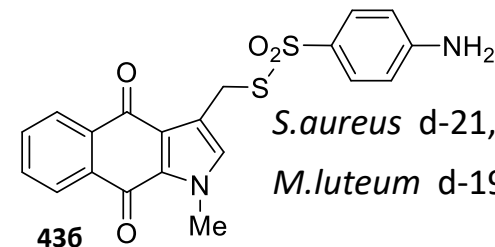
Кількість протестованих сполук	Діаметр зон пригнічення росту бактерій та грибів, мм				
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Mycobacterium luteum</i>	<i>Candida tenuis</i>	<i>Aspergillus niger</i>
<b>150</b>	<b>0</b>	<b>0-21,0</b>	<b>0-30,0</b>	<b>0-17,1</b>	<b>0-15,7</b>



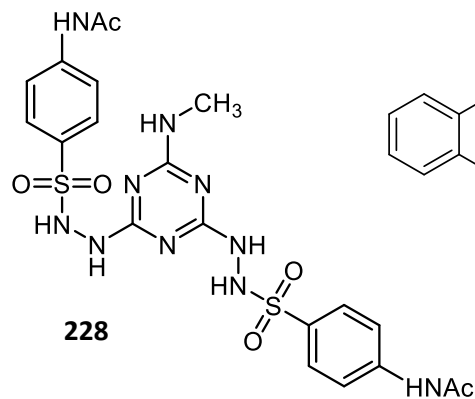
*S.aureus* d-17,7мм  
*C.tenuis* d-16,7мм



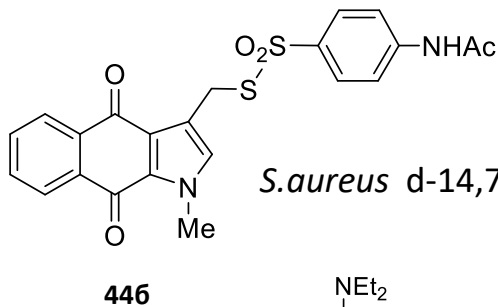
*S.aureus* d-17,4мм



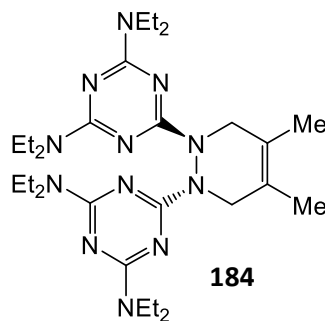
*S.aureus* d-21,0мм  
*M.luteum* d-19,1мм



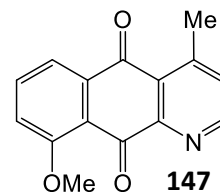
*S.aureus* d-16,7мм  
*M.luteum* d-30,0мм  
*A.niger* d-15,7мм



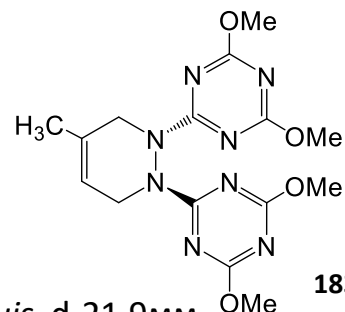
*S.aureus* d-14,7мм



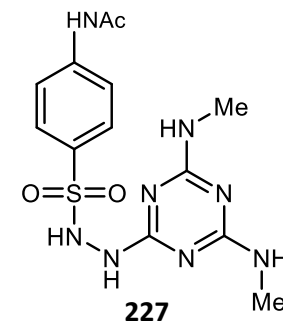
*C.tenuis* d-29,3мм



*S.aureus* d-28,0мм



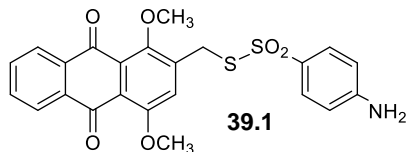
*C.tenuis* d-21,9мм  
*A.niger* d-16,2 мм  
*M. luteum* d-24,3 мм



*S.aureus* d-12,1мм  
*M.luteum* d-17,0мм  
*A.niger* d-12,4мм

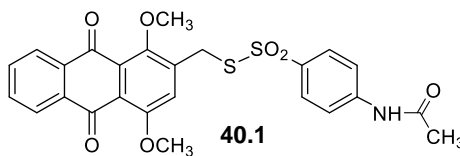
## Дослідження тирозинкіназної активності

Вплив на активність мембранозв'язаних тирозинових протеїнкіназ, % vs контроль (+ДМСО)

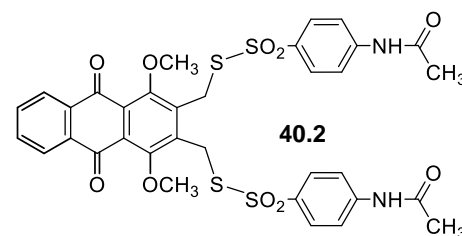


знижує ТПКазну активність на 71 %

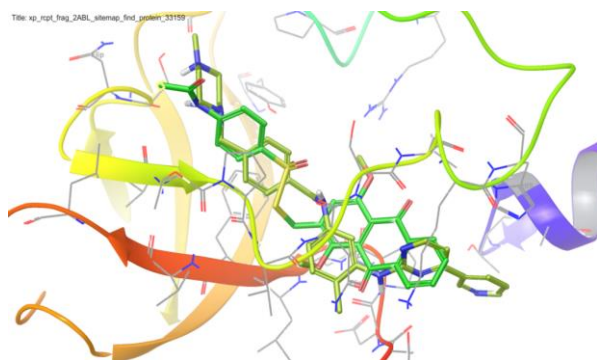
Вплив на активність цитозольних тирозинових протеїнкіназ, % vs контроль (+ДМСО)



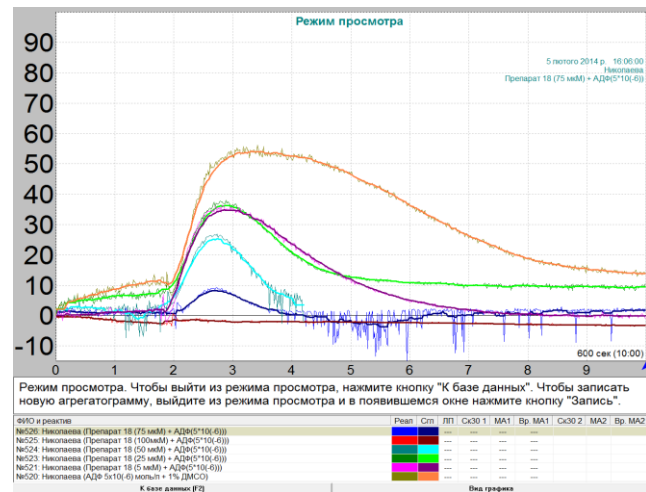
знижує ТПКазну активність на 81 %



знижує ТПКазну активність на 84 %

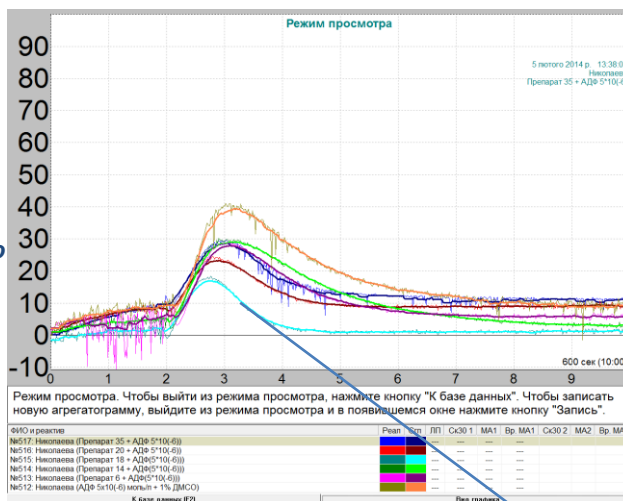


Фрагмент активної зони білка 2ABL у комплексі зі сполукою хітом у накладанні із стандартним лігандом – Іматиніб



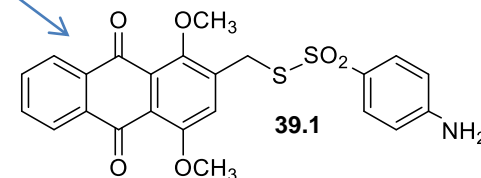
Вплив діапазону концентрацій сполуки 39.1 на агрегацію тромбоцитів

## Дослідження впливу тіосульфатних похідних на агрегацію тромбоцитів

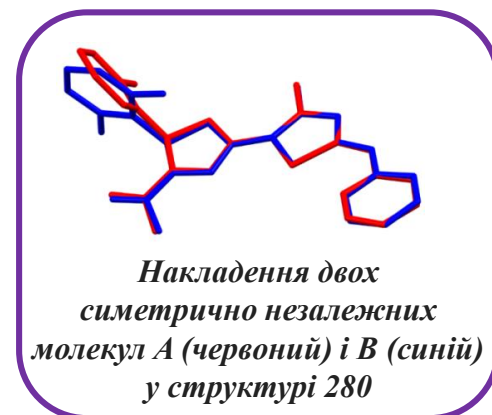
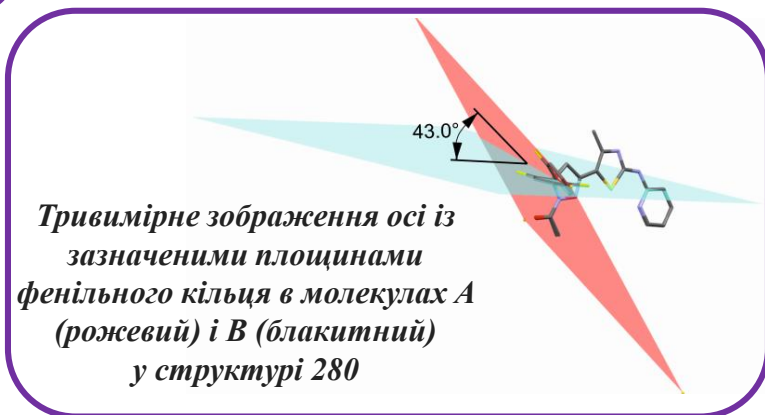
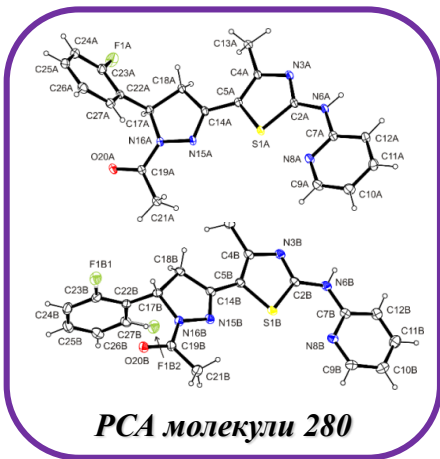
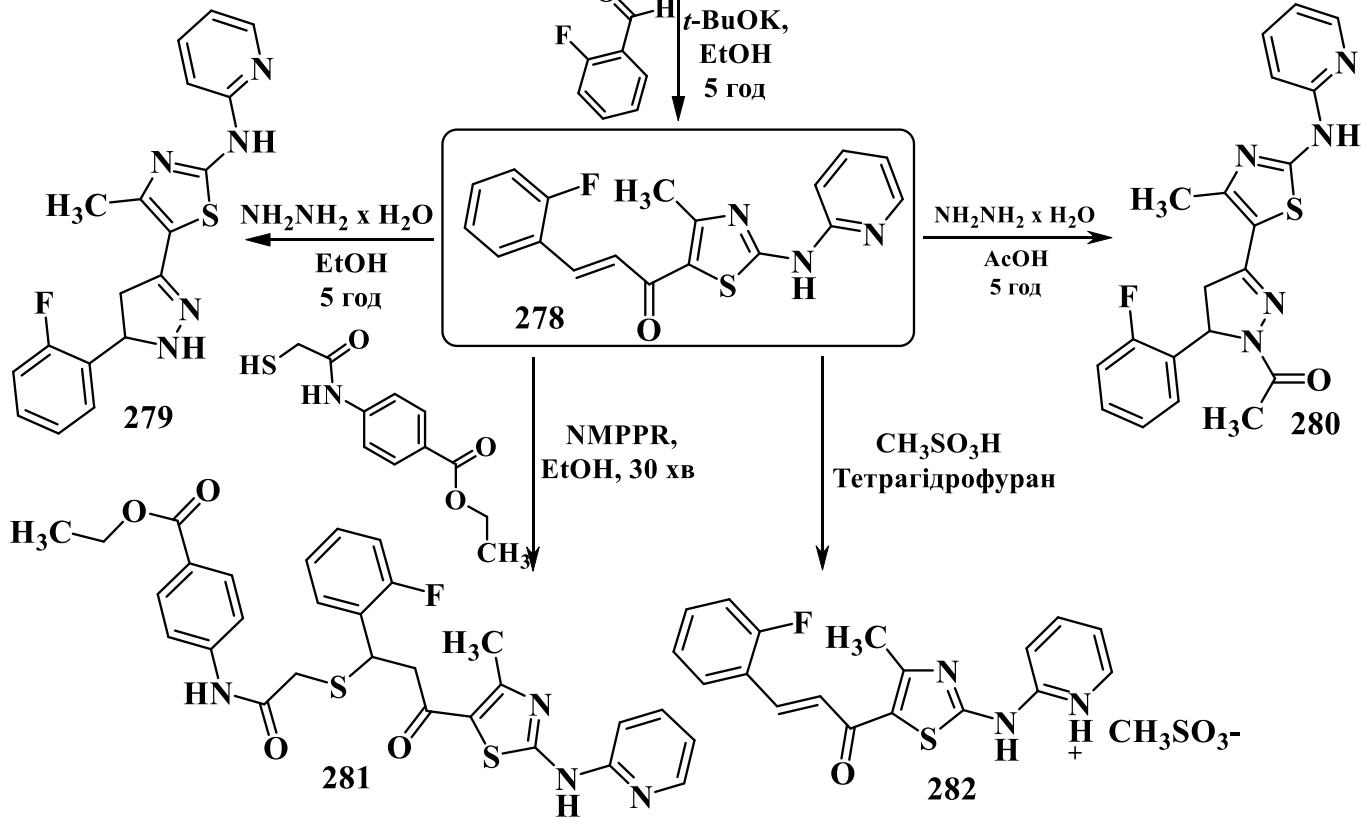
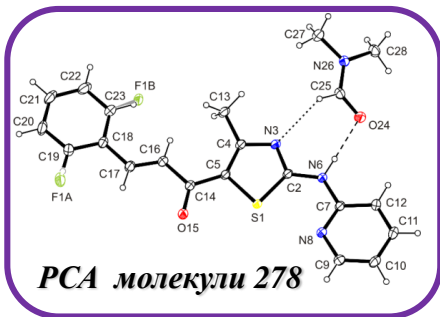
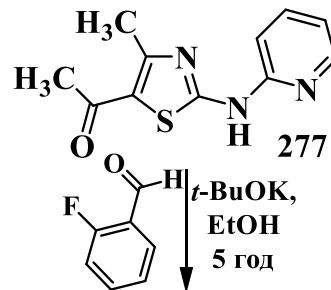


Сполука	Максимальна швидкість агрегації, %	
DMSO 1% (v/v)	44±6	
	50 $\mu\text{mol/L}$	100 $\mu\text{mol/L}$
39.1	15±3	2±2
40.1	35±5	27±4
446	40±7	34±6
40.1	37±8	32±6
40.2	30±8	17±4

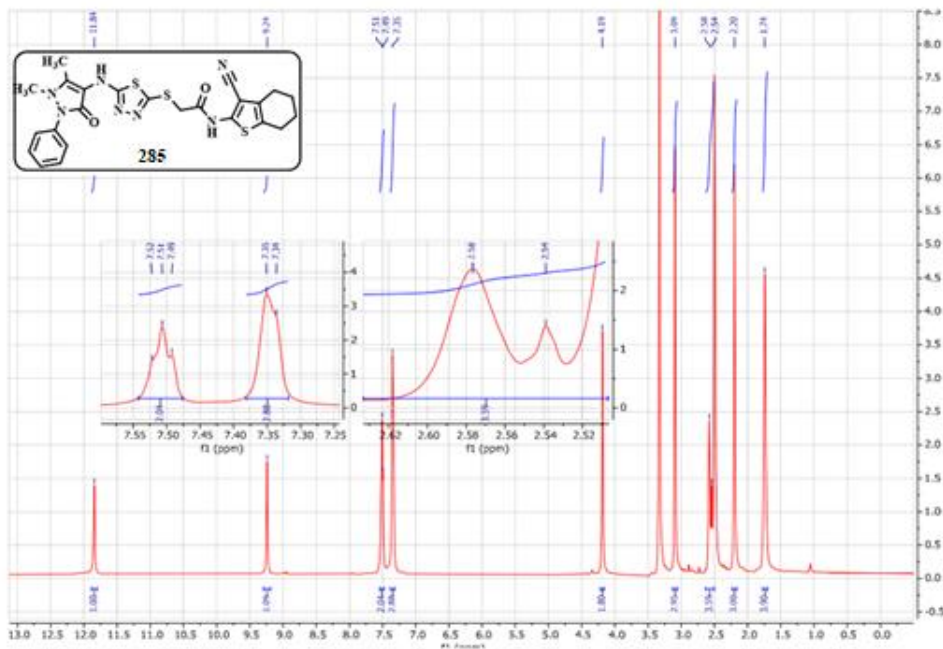
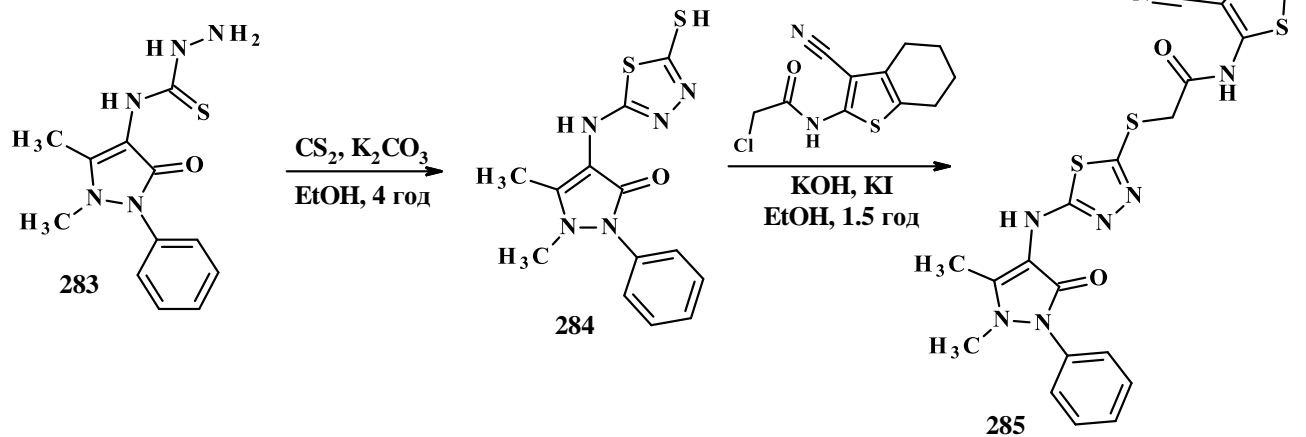
Залежність ступеня агрегації тромбоцитів при дії синтезованих речовин у концентрації 50 та 100  $\mu\text{mol/L}$  у порівнянні із індуктором АДФ



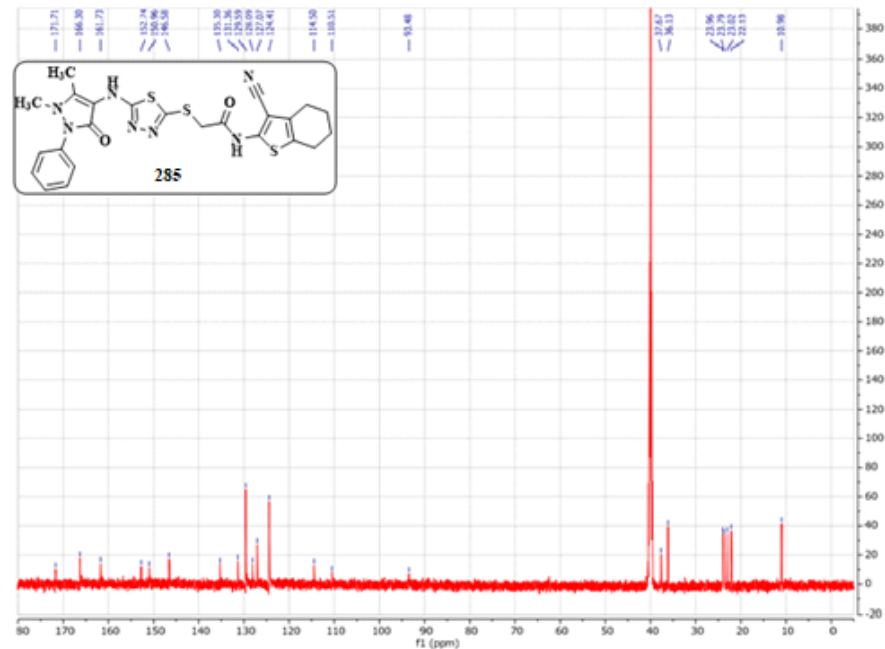
**Синтез 5-піразолілзаміщених N-(2-піридил)тіазол-2-амінів та модифікація N-(2-піридил)тіазол-2-аміну**



# Синтез, перетворення та спектральні характеристики 1,5-диметил-2-феніл-4-[(5-сульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]піразол-3-ону



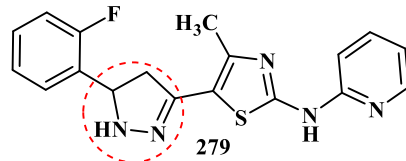
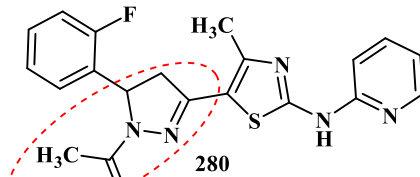
<sup>1</sup>H ЯМР спектр сполуки 285



<sup>13</sup>C ЯМР спектр сполуки 285

Селективність дії щодо клітинних ліній лейкемії (K-562, SR), меланому (SK Mel-5) та раку молочної залози (T-47D)

Гетероциклізація піразолінового ядра призводить до втрати активностей

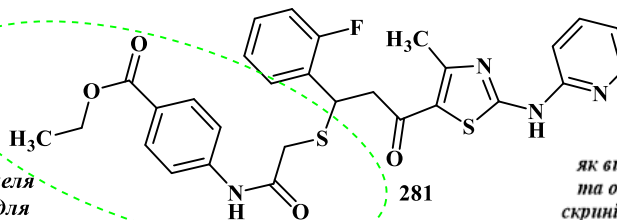


Помірна протипухлинна активність із середнім відсотком росту клітин ~ 50% (панель з 60 ліній ракових клітин в одній концентрації ( $10^{-5}$  M))

Найбільш чутливі лейкозні клітини ліній CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, SR, клітини раку легень ліній NCI-H522, меланому ліній MDA-MB-435, а також раку молочної залози MDA-MB-468. Діапазон росту -18,90 – 118,83 %

Найкраща активність щодо клітинних ліній раку яєчників (Skov3)  $IC_{50} = 7,87$  мкМ

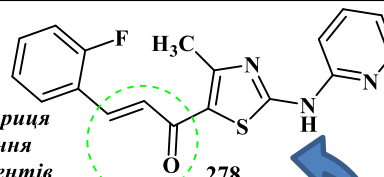
Одержання аддукту Міхаеля як перспективний шлях для досягнення селективності дії



Аддукт Міхаеля як високоактивна молекула та об'єкт для поглибленого скринінгу у широкому діапазоні концентрацій

Найвища дія відносно меланому ліній LOX IMVI, оскільки рівень цитотоксичності встановлений на субмікромольному рівні (0,312 мкМ)

Біологічно активний енон як синтетична матриця для пошуку та покращення нових протипухлинних агентів



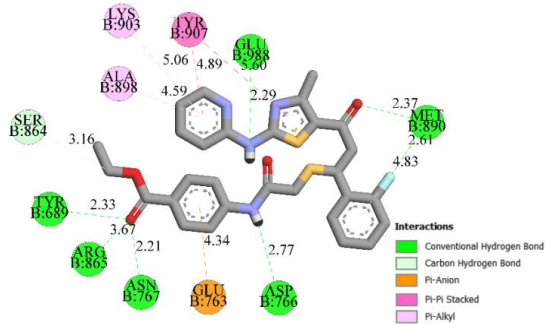
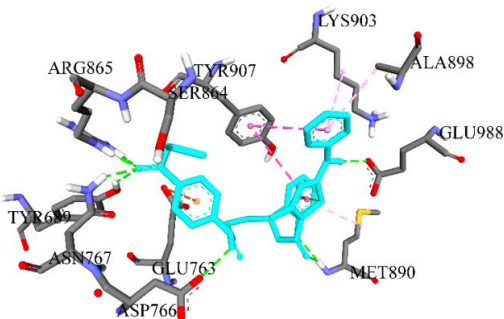
Схожа цитотоксична дія відносно ліній пухлинних клітин раку товстої кишки (HCT-116, HCT-116 p53 (-/-)), молочної залози (MCF-7), легенів (A549), шийки матки (KB3-1) та лейкемії (HL-60). в діапазоні  $IC_{50}$  від 0,57 мкМ до 7,8 мкМ залежно від клітинної лінії

Структура 3.5 є активною в діапазоні концентрацій 2,52-8,29 мкМ щодо клітинних ліній: RPMI-8226 (лейкемія); NCI-H226 (недрібноклітинний рак легені); SNB-75, SF 539 (рак ЦНС); M14, MDA-MB-435 (меланома); UO-31, RXF 393 (рак нирки); MDA-MB-468 (рак молочної залози)

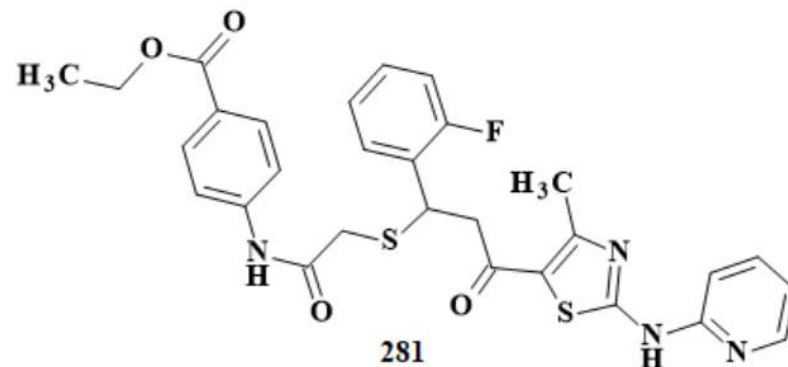
Цитотоксична дія відносно клітинних ліній лейкемії (HL-60)  $IC_{50} = 0,57$  мкМ

# Молекулярний докінг етил 4-[[2-[1-(2-фторофеніл)-3-[4-метил-2-(2-піридиламіно)тіазол-5-іл]-3-оксопропіл]сульфанілацетил]аміно]бензоату 281

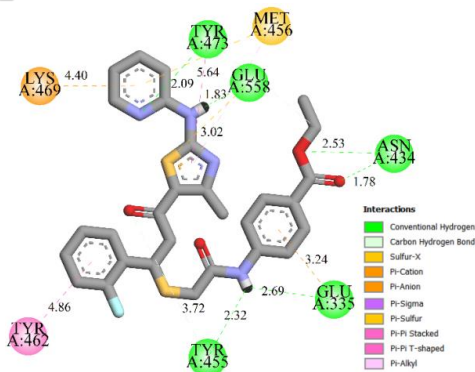
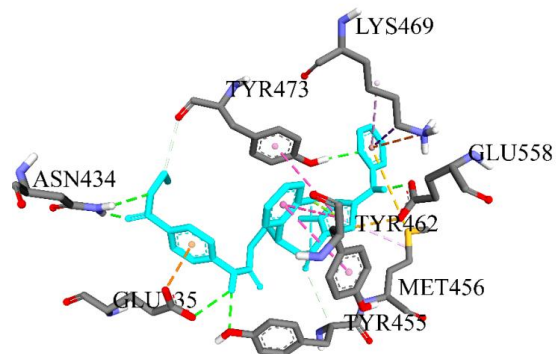
## PARP1



Зв'язування найкраще генерованого конформера 3.5 з PARP1 (PDB 7KK4)



## PARP2



Зв'язування найкраще генерованого конформера сполуки 3.5 з PARP2 (PDB 4PJV)

Сполука	PARP1 ( PDB 7KK4)		PARP2 (PDB 4PJV)	
	Енергія зв'язування	Константа інгібування Ki, nM	Енергія зв'язування	Константа інгібування Ki, nM
278	-7,84	1790	-8,08	1190
279	-8,75	384,91	-8,93	283,37
280	-9,32	147,71	-8,70	421,20
<b>281</b>	<b>-9,95</b>	<b>50,82</b>	<b>-9,19</b>	<b>33,94</b>
Fluzoparib	-11,88	1,97	-10,90	10,25
Olaparib	-12,72	0,473	-11,39	4,46
Talazoparib	-9,51	107,62	-9,98	48,61

На основі *in vitro* досліджень було припущено, що основним цитотоксичним механізмом дії сполуки 281 є інгібування PARP1



## Висновки

- ❑ Суттєво розвинуто ключові етапи системи створення нових лікоподібних молекул, а саме: органічний синтез, встановлення кореляцій будова – активність та механізмів дії, дизайн та структурна оптимізація.
- ❑ На основі системного поєднання методів фармакологічного скринінгу, досліджень кореляції «структура-дія» і біологічних випробувань *in vitro* та *in vivo* окреслено пріоритетні види активності для класів вивчених гетероциклів та експериментально встановлено для одержаних сполук протимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності. Виявлено «сполуки-хіти» для подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул як потенційних лікарських засобів.
- ❑ Скринінгові дослідження біологічних активностей синтезованих сполук дозволили виділити ряд перспективних агентів з протипухлинною, протимікробною, протигрибковою і протизапальною діями. Ідентифіковано високоактивні сполуки з найкращою цитотоксичною дією на клітинні лінії Jurkat T-лейкозу людини. Встановлено, що деякі отримані продукти є потенційним інгібітором PARP1/2 та індуктором апоптозу та взаємодіють з PARP за новим механізмом, не характерним для інших інгібіторів PARP.