Облікова картка НДДКР

Державний обліковий номер: 0223U001018

Державний реєстраційний номер: 0122U000969

Відкрита

Дата реєстрації: 24-01-2023

1. Етапи виконання

Номер етапу: 1

Назва етапу: Дизайн, синтез та дослідження біологічної активності нових 1,4-хінонімінів на основі арилтіосульфонатів.

Початок етапу: 01-2022

Закінчення етапу: 12-2022

Вид звітного документа: Проміжний звіт

2. Виконавець

Назва організації: Донбаська державна машинобудівна академія

Код ЄДРПОУ/ІПН: 02070789

Підпорядкованість: Міністерство освіти і науки України

Адреса: вул. Академічна, буд. 72, м. Краматорськ, Донецька обл., 84313, Україна

Телефон: 380626416809

E-mail: dgma@dgma.donetsk.ua

WWW: http://www.dgma.donetsk.ua/

3. Власник результатів НДДКР (продукції)

Назва організації: Донбаська державна машинобудівна академія

Код ЄДРПОУ/ІПН: 02070789

Адреса: вул. Академічна, буд. 72, м. Краматорськ, Донецька обл., 84313, Україна

Підпорядкованість: Міністерство освіти і науки України

Телефон: 380626416809

E-mail: dgma@dgma.donetsk.ua

WWW: http://www.dgma.donetsk.ua/

4. Джерела та напрями фінансування

Підстава для проведення робіт: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

КПКВК: 220 1040

Напрям фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

Джерело фінансування: 7713 - кошти держбюджету

Фактичний обсяг фінансування за звітний етап: 545.700 тис. грн.

5. Науково-технічна робота

Назва роботи (укр)

Дизайн та модифікація N-заміщених-1,4-хінонімінів: спрямований синтез, дослідження біоактивності методами in silico, in vitro, in vivo

Назва роботи (англ)

Design and modification of N-substituted-1,4-quinone imines: targeted synthesis, study of bioactivity by methods in silico, in vitro, in vivo

Реферат (укр)

Об'єктом дослідження є N-заміщені 1,4-хіноніміни та продукти їх хімічної модифікації. Методи: органічний синтез, NMR 1H і 13C спектроскопія, ІЧ-спектроскопія, квантово-хімічні розрахунки, елементний аналіз, дослідження in silico, дослідження біологічної активності методами in vitro та in vivo, молекулярний докінг. В результаті дослідження конформаційних перетворень в розчинах N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів встановлено, що в розчинах цих сполук одночасно перебігає два процеси: Z,E-ізомеризація відносно зв'язку C=N та загальмоване обертання навколо зв'язку –NH–C(O)–, які можна зареєструвати за допомогою спектроскопії ЯМР 1H. На основі експериментально визначених барєрів цих процесів і квантово-хімічних розрахунків встановлено, що Z,E-ізомеризація відносно зв'язку C=N для N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів перебігає за інверсійним механізмом. Теоретичні значення бар'єрів, розраховані за допомогою квантово-хімічних розрахунків, добре узгоджуються з експериментальними даними. Розробку нових біологічно активних сполук із сечогінною активністю виконано за допомогою методології in silico. Молекулярний докінг комбінаторної бібліотеки ароїлгідразонів естерів хіноноксиму підтвердив їх високу спорідненість до CA II. Розроблено прості зручні методики синтезу, за якими отримано N'-(4-[(ароїлокси)іміно]циклогекса-2,5-дієн-1-іліден)бензогідразиди за реакцією нуклеофільного приєднання-відщеплення ароїлгідразинів 1,4-бензохіноноксиму та O-ароїлестерів 1,4-бензохіноноксиму. Серед синтезованих N'-(4-[(ароїлокси)іміно]циклогекса-2,5-дієн-1-іліден)бензогідразидів виявлено перспективні сполуки, які значно посилюють добовий діурез у порівнянні з контрольною групою. Встановлено, що найбільш активною сполукою являється N'-(4-[(2-Хлорбензоїлокси)іміно]циклогекса-2,5-дієн-1-іліден)-3-нітробензогідразид, який за добовим діурезом (9,78±0,19 мл/100 г; 352,8%) перевищує препарат порівняння «Гідрохлортіазид» (5,85±0,21 мл/100 г; 170,8%).

Реферат (англ)

The object of the study is N-substituted 1,4-quinone imines and products of their chemical modification. Methods: organic synthesis, NMR 1H and 13C spectroscopy, IR-spectroscopy, quantum-chemical calculations, elemental analysis, in Silico study, the study of biological activity by in vitro and in vivo method, molecular docking. As a result of the study of conformational transformations in solutions of N-arylaminocarbonyl-1,4-benzoquinone monomonimines it was found that in solutions of these compounds two processes occur simultaneous: Z,E-isomerization with respect to C=N bond and inhibited rotation around –NH-C(O)- bond which can be registered using NMR 1H spectroscopy. It was established that Z,E-isomerization with respect to the C=N bond for N-arylaminocarbonyl-1,4-benzoquinone monoimines runs under inversion mechanism. The theoretical values of barriers, calculated using quantum-chemical calculations, were well consistent with the experimental data. The development of new biologically active compounds with diuretic activity iwas performed using the methodology in Silico. The molecular docking of the combinatorial library of aroylhydrazones of ethers of quinone oxime confirmed their high affinity for Ca II. Simple convenient synthesis techniques have been developed, which give N'-(4-[(aroyloxy)imino]cyclohexa-2,5-dien-1-1-iliden)benzohydrazides by the reaction of 1.4-benzoquinone oxime with O-aroylethers of 1,4-benzoquinone oximes. Among the synthesized N'-(4-[(aroyloxy)imino]cyclohexa-2,5-dien-1-iliden)benzohydrazides it was found compounds which significantly increase the daily diuresis compared to the control group. It was established that the most active compound was N'-(4-[(2-chlorobenzoyloxi)imino]cyclohexa-2,5-dien-1-iliden)-3-nitrobenzohydrazide, which by daily diuresis (9.78 ± 0.19 ml/100 g; 352.8%) exceeds the preparation of comparison "Hydrochlorothiazide" (5.85 ± 0.21 ml/100 g; 170.8%).

Індекс УДК: 547.333, 615.281:577.1, 547.567.5 ; 615.281:577.1

Коди тематичних рубрик НТІ: 31.21.21.27, 31.27.22

6. Науково-технічна продукція (НТП)

НТП 1

Назва продукції (укр): Зразки і спектри ЯМР 1H N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів та N'-(4-[(ароїлокси)іміно]циклогекса-2,5-дієн-1-іліден)бензогідразидів, дані результатів досліджень їх біологічної активності.

Назва продукції (англ): Samples and NMR 1H spectra of N-arylaminocarbonyl-1,4-benzoquinone monoimines and N'-(4-[(aroyloxy)imino]cyclohexa-2,5-dien-1-iliden)benzohydrazides, data of the results of studies of their biological activity.

Очікувані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів.

Опис продукції (укр): Розроблено прості зручні методики синтезу, за якими отримано N'-(4-[(ароїлокси)іміно]циклогекса-2,5-дієн-1-іліден)бензогідразиди за реакцією ароїлгідразинів 1,4-бензохінонoксиму та О-ароїлестерів 1,4-бензохінонoксиму. Серед продуктів виявлено перспективні сполуки, які значно посилюють добовий діурез у порівнянні з контрольною групою. Встановлено, що в розчинах N-ариламінокарбоніл-1,4-бензохінонмоноімінів одночасно перебігає два процеси: Z,E-ізомеризація відносно зв’язку C=N та загальмоване обертання навколо зв’язку –NH–C(O)–, які можна зареєструвати за допомогою спектроскопії ЯМР 1H. Знайдено, що Z,E-ізомеризація відносно зв’язку C=N перебігає за інверсійним механізмом.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Створення принципово нової продукції (матеріалів, технологій тощо) для забезпечення експортного потенціалу та заміщенню імпорту, Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Стадія завершеності НТП: Звіт по НДДКР

Впровадження НТП: Не впроваджено

Строки впровадження: 01.202312.2023

Виробник продукції: Донбаська державна машинобудівна академія

Споживачі продукції: Лабораторії органічного синтезу, фармацевтичні компанії.

Перспективні ринки: Україна, лабораторії органічного синтезу різних країн світу.

Права інтелектуальної власності: Наукові публікації.

Форми та умови передачі продукції: Продаж патента, Спільні НДДКР

7. Бібліографічний опис

1. Avdeenko A.P., Konovalova S.A., Pirozhenko V.V., Lysenko E.N. Z,E-Isomerization of N-(4-tolyl)aminocarbonyl-1,4-benzoquinone monoimines. Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii, 2022, No. 2, pp. 30-37.

2. Sokolova K.V., Stavytskyi V.V., Konovalova S.O., Podpletnya O.A., Kovalenko S.I., Avdeenko A.P. Design and search for prospective diuretics (CA II Inhibitors) among aroylhydrazones of esters quinone oxime using in silico and in vivo methodology. Medicni perspektivi. 2022; 27(4): 27-37.

3. Konovalova S., Avdeenko A., Marchenko I., Komarovska-Porokhnyavets O., Baranovych D., Lubenets V. Synthesis and biological activity of quinoid compounds. Chemistry & Chemical Technology, 2022, Vol.17, №3, P.11-22.

4. Авдєєнко А. П., Коновалова С. О. пара-Хіноніміни. Активований стерично напружений зв’язок. Монографія. Краматорськ : ДДМА, 2022. – Т.2. □ 424 с.

8. Звітна документація

Кількість сторінок в звіті: 49

Мова звіту: Українська

Кількість файлів у звіті: 1

9. Заключні відомості

Перелік осіб-виконавців

Авдєєнко Анатолій Петрович (д.х.н., професор)

Апухтіна Надія Василівна

Коваленко Сергій Іванович (д. фармац. н., професор)

Коновалова Світлана Олексіївна (к. х. н., доц.)

Лубенець Віра Ільківна (д. х. н., професор)

Санталова Ганна Олександрівна (к. х. н., доц.)

Юсіна Ганна Леонідівна (к. х. н., доц.)

Керівник організації:

Турчанін Михайло Анатолійович (д. х. н., професор)

Керівники роботи:

Авдєєнко Анатолій Петрович (д.х.н., професор)

Керівник відділу реєстрації наукової діяльності УкрІНТЕІ

Юрченко Т.А.