

Аннотация проекта, выполненного в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг.

Государственный контракт № 02.740.11.0260 от 07 июля 2009 г.

Тема: «Разработка методов создания синтетических аналогов нуклеиновых кислот для конструирования лекарственных препаратов нового поколения»

Исполнитель: Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук

Ключевые слова: азины, азолазины, синтетические нуклеозиды, методы синтеза, химическая модификация, биологическое тестирование, противовирусная, туберкуло-статическая активность

1. Цель проекта

1. Проект направлен на решение злободневной проблемы создания высокоэффективных малотоксичных отечественных лекарственных препаратов. Помимо национальных задач создание новых оригинальных эффективных лекарственных средств является актуальнейшей задачей мировой современной медицинской химии. Особое значение имеет создание средств для лечения и профилактики заболеваний, имеющих вирусную, опухолевую и бактериальную природу.

2. Цель работы: разработка стратегии получения синтетических аналогов нуклеиновых оснований и нуклеозидов с использованием современных методологий органического синтеза для создания новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов. Задачей проекта является создание современных эффективных синтетических методологий для построения гетероциклов, являющихся синтетическими аналогами нуклеиновых оснований, а также получение на основе таких гетероциклов неприродных нуклеозидов, обладающих повышенной активностью в отношении биомишеней – рецепторов и ферментов патогенных микроорганизмов, а также злокачественных новообразований.

2. Основные результаты проекта

1) Разработаны теоретические основы и экспериментальные приемы синтеза гетероциклов различных классов, которые являются неприродными аналогами нуклеиновых оснований. В результате работы предложены методы синтеза функционализированных пиразолов, пиримидинов, пиразинов, 1,2,4,5-тетразинов, пирролопиразинов, 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинов, пиразоло[1,5-а]пиримидинов, тетразоло[1,5-а]пиримидинов, бензоимидазо[1,2-а]пиримидинов, 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, 1,2,4-триазоло[5,1-с]-[1,2,4]триазинов, имидазо[5,1-с][1,2,4]триазинов, тетразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, тетразоло[1,5-б][1,2,4]триазинов, 1,3,4-тиадиазоло[2,3-с][1,2,4]триазинов, азола[b]пуринов, азола[4,3-б]-1,2,4,5-тетразинов, аннелированных хиназолинов, фторированных индолов. Присутствие в синтезированных гетероциклах различных функциональных групп открывает путь к их дальнейшей модификации.

Разработаны методы синтеза неприродных нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов, 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, 1,2,4-триазоло- и тетразоло[5,1-б]пуринов, фторалкилсодержащих азаетероциклов ряда бензимидазола, хиноксалона, пиримидина. Исследованы методы гликозилирования 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов. Предложен способ получения аналогов ацикловира на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидин-7-онов. Разработан метод получения модифицированных нуклеозидов на основе фторзамещенных бензимидазолов с применением реакции трансгликозилирования, осуществляемой ферментами нуклеозидфосфорилазами. Разработаны способы модификации препарата «триазавирин», осуществлен синтез его новых ациклических нуклеозидных производных.

Выполнено тестирование синтезированных классов соединений на экспериментальных тест-системах на противовирусную, антибактериальную, противотуберкулезную, противоопухолевую виды активности. После оптимизации структуры наиболее активные вещества предложены для расширенных фармакологических исследований. Найден новый тип ингибиторов репликации вируса простого герпеса человека, полученный на основе ациклических аналогов нуклеозидов – 4-гидроксиалкилированных триазоло-1,2,4-триазинов. Изучен возможный механизм их действия, который заключается в блокировании основного фермента репликации вируса ДНК-зависимой ДНК полимеразы. Найдено, что 2-этилтио-4-ариламино-6,7,8-

трифторхиназолины представляют интерес для создания препаратов для лечения заболеваний, вызываемых ортопокс-вирусами. В качестве эффективных и малотоксичных потенциальных туберкулостатических препаратов после оптимизации структуры отобраны 4-нитрозо-3-трифторметил-5-фенил-1H-пиразол, этил-2-оксо-4-нонафторбутил-6-фенилтетрагидропиримидин-5-карбоксилат, диэтилпиразоло-[1,5-а]пиримидин-3,6-дикарбоксилаты, 4-этоксикарбонилпиперазинил-9-метилпиридо[1,2-а]хиназолин-6-он, гидроксиарил-6-(3,5-диметилпиразол-1-ил)-3-арилгидразоно-1,2,3,4-тетразины, 6-алкокси-3-алкил(арил)тио-1,2,4-триазоло[4,3-*b*]-1,2,4,5-тетразины и 4-гидрокси-4-фторалкил-3-гидроксиимино-1,5-бензодиазепины. Усовершенствованы методы синтеза наиболее биологически перспективных соединений.

На основании комплексного исследования механизма туберкулостатической активности дигидропиримидинов с помощью 3D-QSAR алгоритма BiS/MC выявлено, что замещенные дигидропиримидины являются перспективным классом ингибиторов DHFR, а дигидропиримидиновые поданды можно рассматривать как про-лекарства, которые осуществляют транспортную функцию, а затем высвобождают ингибитор DHFR. Разработан метод синтеза ингибитора betaketoacyl acyl carrier protein synthase III (KAS III), ответственной за синтез оболочки микобактерии. Методом молекулярной механики сопоставлены энергии связывания природных субстратов и их гетероцикл-содержащих аналогов с ферментами, позволяющие выбрать перспективные для создания ингибиторов структуры, превосходящие природные субстраты по энергии связывания. Исследована зависимость туберкулостатической активности замещенных азинов от их проницаемости через липофильные мембраны.

Проанализирована патентная литература за последние 10 лет и научно-техническая литература за последние 5 лет по созданию синтетических нуклеозидов и их биологической активности. Составлена программа внедрения результатов НИР в образовательный процесс. В ходе выполнения проекта реализована подготовка высококвалифицированных научных кадров в области органической химии.

2) *Основные характеристики созданной научной продукции.* Разработанные методы характеризуются широкими возможностями для получения азагетероциклов различных классов, являющихся синтетическими аналогами неприродных нуклеиновых оснований, а также синтеза на их основе неприродных нуклеозидов. Строение и химическая чистота синтезированных соединений гарантируются использованием полного комплекса физико-химических методов: элементного анализа, ИК и ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа. В рядах полученных соединений выявлены вещества с высокой избирательной противовирусной и противотуберкулёзной активностью в сочетании с низкой токсичностью.

3) *Описание новизны научных решений.* Предлагаемые нами методы и подходы к созданию синтетических нуклеозидов, аналогов нуклеиновых оснований и азагетероциклов характеризуются высокой степенью научной новизны. Для синтезов в качестве исходных реагентов используются оригинальные соединения, полученные нашим авторским коллективом. Для построения азагететероциклов используются уникальные подходы, предложенные нашими исследователями. Особой оригинальностью обладает $\text{S}_\text{N}^\text{H}$ -методология, разработанная под руководством академиков Чупахина О.Н. (руководителя нашего НОЦ) и Чарушина В.Н. (руководителя настоящего гос. контракта). Подавляющее большинство синтезированных в ходе выполнения контракта соединений являются новыми. Плодотворность предлагаемого нами подхода подтверждается нахождением в рядах синтезированных азагетероциклов веществ с высокой туберкулостатической и противовирусной активностями, которые могут быть рассмотрены в качестве основы для создания новых современных лекарств.

4) *Сопоставление с результатами аналогичных работ, определяющими мировой уровень.* О сопоставимости полученных в ходе работы результатов с мировым уровнем свидетельствует опубликование 31 статьи в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, а также доклады об основных результатах работы на конференциях различного статуса.

3. Назначение и область применения результатов проекта

1) *Описание областей применения полученных результатов.* В результате выполнения проекта отобраны перспективные соединения для расширенных фармакологических исследований. В будущем соединения с лучшими характеристиками и свойствами могут послужить

основой для создания лекарственных препаратов. Результаты, полученные в ходе выполнения проекта, рекомендованы для использования в научных организациях и учебных заведениях РФ химического и биомедицинского профиля для проведения научных исследований при создании лекарственных препаратов и подготовки высококвалифицированных специалистов.

2) *Описание направлений перспектив их использования.* В ходе работы получены кандидаты в фармацевтические препараты, на базе которых возможно создание принципиально новых лекарственных средств.

3) *Прогноз влияния полученных результатов на развитие научно-технических и технологических направлений.* Полученные знания инициируют исследования по созданию новых противовирусных и туберкулоостатических средств.

4) *Описание ожидаемых социально-экономических и др. эффектов.* В конечном итоге использование новых эффективных и малотоксичных лекарственных препаратов позволит улучшить качество жизни граждан РФ, сокращая сроки и уменьшая степень их заболеваемости, увеличит производительность труда, что окажет влияние на росте экономических показателей.

5) *Коммерциализация проектом не предусмотрена.*

6) *На основе РИД могут созданы* новые малотоксичные противотуберкулезные и противовирусные препараты, сроки реализации не определены.

4. Достижения молодых исследователей – участников Проекта

В проекте принимал участие молодой исследователь Шестакова Татьяна Сергеевна, кандидат химических наук, младший научный сотрудник. При её непосредственном участии удалось выявить новый тип ингибиторов репликации вируса простого герпеса человека, полученный на основе ациклических аналогов нуклеозидов – 4-гидроксиалкилированных триазоло-1,2,4-триазинов, а также предложить способы модификации противовирусного препарата «триазавирин». Полученные при ее участии результаты соответствуют мировому уровню в области медицинской химии, что позволит использовать полученные результаты в развитии химии природных нуклеозидных оснований и продолжить исследования в направлении создания новых противовирусных лекарственных препаратов.

5. Опыт закрепления молодых исследователей – участников Проекта в области науки, образования и высоких технологий

В ходе выполнения проекта в Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (ИОС УрО РАН) после окончания Уральского федерального университета им. первого Президента РФ Б.Н. Ельцина закреплены следующие студенты, участники выполнения данного гос. контракта: Щепочкин Александр Владимирович поступил в аспирантуру ИОС УрО РАН в 2009 г., Иванова Анна Евгеньевна поступила в аспирантуру ИОС УрО РАН в 2010 г., Коротина Анна Владимировна, Чепракова Екатерина Михайловна и Новикова Рашида Константиновна поступили в аспирантуру ИОС УрО РАН в 2011 г. Всего закреплено в Академии наук 6 молодых специалистов.

6. Перспективы развития исследований

1) Участие в ФЦП способствовало формированию новых исследовательских партнерств с Институтом гриппа РАМН (г. С.-Петербург), НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (г. Москва), НПО «Вектор» (Кольцово, Новосибирская обл.), Институтом биорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (г. Москва), Институтом общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН (г. Москва) и НИИ Фтизиопульмонологии Минздрава РФ (г. Екатеринбург).

НОЦ не участвует в проектах по 7-й рамочной Программе Евросоюза.

2) Краткая информация о проектах НОЦ по аналогичной тематике:

- Грант Президента РФ по ведущим научным школам – НИШ-65261.2010.3 тема «Создание синтетической платформы для направленного получения гетероциклических соединений, предназначенных для лечения заболеваний опухолевой и вирусной природы»

- Программа Президиума РАН «Фундаментальные науки – медицине», проект «Биологически активные гетероциклы для нужд медицины» (№ 09-П-3-2001).

- Программа по интеграционным проектам фундаментальных исследований, выполняемых в Учреждениях Российской академии наук Уральском отделении РАН в 2009—2011 гг, проект

«Научные основы создания и разработка лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения» (№ 09-И-3-2004)

- Проекты РФФИ № 09-03-00274а «Направленный синтез фторированных азолов, азинов и их конденсированных аналогов как перспективных туберкулостатиков», № 10-03-96083-р_урал_а «Разработка новых прогрессивных методов синтеза азола[a], азола[b]пуринов и нуклеозидов на их основе. Противовирусные свойства», № 10-03-01007-а «Разработка методов введения изотопа ^{15}N в азолааннелированные 1,2,4-триазины и пиримидины, как подход к изучению особенностей строения и путей метаболизма», № 09-04-12018-офи_м «Изучение перспектив векторной доставки противовирусных препаратов рецептор-опосредованным механизмом альфа-фетопротейна для лечения ВИЧ инфекции»

3) Одна из основных идей проекта создание конкурентоспособных *отечественных* лекарственных препаратов в связи с этим привлечение иностранных коллективов нецелесообразно.

7. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках исследования, разработки

1) Перечень созданных охраняемых результатов интеллектуальной деятельности- 2 патента на изобретение. Данные представлены в таблице.

№	Вид охраняемого РИД	Название	Вид охранного документа	№ документа/ №заявки	Дата выдачи документа/дата подачи заявки	Страна патентования
1	Заявка на выдачу Патента РФ на изобретение	6-(2'-Амино-2'-карбоксиэтилтио)-2-метилтио-4-пивалоилоксиметил-1,2,4-триазоло[5,1-с]1,2,4-триазин-7(4H)-он	Патент РФ	№ 2011114747/021897 от 14.04.2011	Уведомление о положительном результате формальной экспертизы от 27.04.2011	РФ
2	Заявка на выдачу Патента РФ на изобретение	Селективные противотуберкулезные агенты, представляющие собой несимметрично 3,6-дизамещенные 1,2,4,5-тетразины и способ их получения	Патент РФ	2011124593 от 17.06.2011	Уведомление о положительном результате формальной экспертизы от 28.09.2011	РФ

8. Список публикаций в рамках проекта

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование публикации на русском языке	Наименование публикации на языке оригинала (для иностранных публикаций)	Реквизиты издания, опубликованного рабoту	Статус журнала (список ВАК, другой)	Краткое описание связи содержания публикации с результатами проекта
1	Толщина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Неожиданное расширение 1,2,4,5-тетразинового цикла в [1,2,4]триазоло[4,3- <i>b</i>]-[1,2,4,5]тетразинах, ведущее к [1,2,4,6]тетразапиновым системам.	Unusual expansion of the 1,2,4,5-tetrazine ring in [1,2,4]triazolo[4,3- <i>b</i>][1,2,4,5]-tetrazines leading to [1,2,4,6]tetrazepine systems	Eur. J. Org. Chem. 2011. N 12. P. 2309–2318.	список ВАК	Разработка методов синтеза [1,2,4,6]тетразапинов
2	Ишметова	Реакции 3,6-	Reactions of 3,6-	Heterocycles.	список	Исследова-

	Р.И., Игнатенко Н.К., Толщина С.Г., Русинов Г.Л.	бис(3,5-диметил-4- <i>R</i> -пирозол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов с индолом и 1,3,3-триметил-2-метилениндолином.	bis(3,5-dimethyl-4- <i>R</i> -pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazines with indole and 1,3,3-trimethyl-2-methyleneindoline	2011. V. 83. N 6. P. 1363-1370.	ВАК	ние взаимодействия ,6-бис(3,5-диметил-4- <i>R</i> -пирозол-1-ил)-1,2,4,5-тетразинов с производными индола
3	Носова Э.В., Чарушин В.Н.	Синтез и противоопухолевая активность фторированных производных [i,j]аннелированных фторхинолонов.		Хим.-фарм. Журн. 2011. Т. 45. № 4. С. 121-123.	список ВАК	Разработка методов синтеза [i,j]аннелированных фторхинолонов.
4	Носова Э.В., Трашахова Т.В., Валова М.С., Чарушин В.Н.	Фторсодержащие стирилпроизводные хинолина и хиноксалина: синтез и фотофизические свойства.		Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 5. С. 920-925.	список ВАК	Разработка методов синтеза фторсодержащих стирилпроизводных хинолина и хиноксалина
5	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Синтез изотопномеченного [² H ₃ , ¹⁵ N ₃]-триазавирина.		Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 4. С. 715-718.	список ВАК	Разработка методов синтеза изотопномеченного [² H ₃ , ¹⁵ N ₃]-триазавирина
6	Толщина С.Г., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Коротина А.В., Русинов Г.Л.	Взаимодействие 1,2,4,5-тетразинов с <i>S</i> -нуклеофилами		Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 5. С. 961-967.	список ВАК	Разработка методов функционализации <i>C</i> - <i>H</i> связи
7	Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез региоизомерных <i>N</i> - и <i>O</i> -алкилированных 3-полифторалкил-1,2-дигидрохиноксалин-2-онов.		Изв. АН. Сер. хим. – 2011. - № 5. - С. 915-919.	список ВАК	Разработка методов синтеза алкилирования фторированных хиноксалин-2-онов
8	Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Региоспецифичное <i>O</i> -алкилирование 4-полифторалкил-1 <i>H</i> -пиримидин-2-онов.		Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 5. С. 881-885.	список ВАК	Разработка методов синтеза алкилирования фторированных пиримидин-2-онов.
9	Трашахова	Синтез и фото-		Журн. ор-	список	Разработка

	Т.В., Носова Э.В., Валова М.С., Чарушин В.Н. Чепракова Е.М., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	физические свойства 2-стирилхиназолин-4-онов.		ган. хим. 2011. Т. 47. Вып. 5. С. 748-755.	ВАК	методов синтеза производных 3Н-хиназолин-4-онов
10	Чепракова Е.М., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Промотируемые микроволновым излучением реакции 5-(гет)арил-1-этил-2(1Н)-пиразинов с терминальными ацетиленами.		Хим. гетероцикл. соед. 2011. № 6. С. 860-870.	список ВАК	Разработка методов синтеза 5-(гет)арил-1-этил-2(1Н)-пиразинов в условиях микроволнового синтеза
11	Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Синтез, кристаллическая структура и свойства 5-(гет)арил-3-циано-1-этил-2(1Н)-пиразинов		Изв. АН. Сер. хим. 2011. № 5. С. 886-892.	список ВАК	Разработка методов синтеза 5-(гет)арил-3-циано-1-этил-2(1Н)-пиразинов
12	Носова Э.В., Трашахова Т.В., Чарушин В.Н.	Азиниларилэтены: синтез, фотофизические и фотохимические свойства.		Успехи химии. 2011. Т. 80. № 11. (обзор)	список ВАК	Разработка методов синтеза азиниларилэтенов
13	Кудякова Ю.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Гетероциклические лиганды: линкеры в синтезе макроциклических лигандов.		Хим. гетероцикл. соед. 2011. Т. 47 № 5 С. 677-683.	список ВАК	Разработка методов синтеза линкеров в синтезе макроциклических лигандов
14	Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Однореакторный синтез 5-гидрокси-4-гидроксиимино-1-изонико-тиноил-5-фторалкил-2-пиразолинов, их туберкулоstaticкая активность.		Журн. орган. хим. 2011. Т. 47. Вып. 3. С. 339-346.	список ВАК	Разработка методов синтеза 5-гидрокси-4-гидроксиимино-1-изонико-тиноил-5-фторалкил-2-пиразолинов
15	Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез, строение, туберкулоstaticкая активность и токсичность фторалкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-		Хим.-фарм. Журн. 2010. Т. 44. № 12. С. 92-95.	список ВАК	Разработка методов синтеза фторалкилсодержащих 3-гидроксиимино-1,5-бензо-

		бензодиазепинов				дiazепинов
16	Чупахин О.Н., Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л.	Неприродные нуклеозиды на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-онов.	Non natural nucleosides based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones	Heterocycles. 2010. № 2. P. 1149-1163.	список ВАК	Разработка методов синтеза неприродных нуклеозидов 1,2,4-триазоло[1,5-а]-пиримидин-7-онов.
17	Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н.	2-(Гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе.		Успехи химии. 2010. Т. 79. № 1. С. 33 – 66.	список ВАК	Рассмотрены 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения и перспективы их использования
18	Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Кудякова Ю.С.	Синтез бензо[4,5]имидазо[1,2-а]пиримидинов на основе этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилденпропионатов.		Журн. орган. химии. - 2010. – Т. 46. - № 3. – С. 437-443.	список ВАК	Разработка методов синтеза имидазо[1,2-а]пиримидинов
19	Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Однореакторный синтез трифторметил- и нитрозозамещенных пиразолинов и пиразолов, их туберкулоstaticеская активность		Изв. АН. Сер. Хим. 2010. № 10. С. 1917-1923.	список ВАК	Разработка методов синтеза трифторметил- и нитрозозамещенных пиразолинов и пиразолов
20	Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л.	Синтез (5-трифторметилпиразол-1-ил)замещенных 1,2,4,5-тетразинов.		Хим. гетероц. соедин. 2010. № 6. С.860-867.	список ВАК	Разработка методов синтеза замещенных 1,2,4,5-тетразинов
21	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Неприродные нуклеозиды на основе 1,2,4-триазоло[5,1-с]-[1,2,4]-триазин-4(6Н)-онов.	Non-natural nucleosides based on 1,2,4-triazolo[5,1-c][1,2,4]triazin-4(6H)-ones	ARKIVOC. 2009. P. 196-207.	список ВАК	Разработка методов синтеза неприродных нуклеозидов 1,2,4-триазоло[5,1-с]-[1,2,4]-триазин-4(6Н)-онов.
22	Носова Э.В., Чарушин	Фторсодержащие хиназоли-		Успехи химии. 2009. Т.	список ВАК	Рассмотрены перспек-

	В.Н.	ны, их окса- и тиааналоги: синтез и биологическая активность.		78. N 5. С. 421-441.		тивы синтеза и использования фторсодержащих хиназололинов
23	Носова Э.В., Трашахова Т.В., Чарушин В.Н.	Фторсодержащие хиназолины, аннелированные по пиримидиновому циклу.		Изв. АН. Сер. Хим. 2009. № 6. С. 1266-1271.	список ВАК	Разработка методов синтеза фторсодержащих хиназололинов
24	Носова Э.В., Трашахова Т.В., Чарушин В.Н.	Фторсодержащие гетероциклы. XVIII. Монофторированные производные хиназолинов и 1,3-бензотиазин-4-онов.		Журн. орган. химии. - 2009. - Т. 45. - N. 6. - P. 916-924.	список ВАК	Разработка методов синтеза фторсодержащих хиназололинов и 1,3-бензотиазин-4-онов.
25	Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Уломский Е.Н.	Синтез фторалкилированных дигидроазоло[1,5-а]-пиримидинов и их кольчато-цепная изомерия.	Synthesis of fluoroalkylated dihydroazolo[1,5-a]pyrimidines and their ring-chain isomerism	Heterocycles. 2009. V. 78. N 2. P. 435-447.	список ВАК	Разработка методов синтеза азоло[1,5-а]-пиримидинов
26	Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Реакции σ^H -аддуктов 1-этил-1,4-дiazиниевых солей с арилами – одностадийный путь к производным пирроло[1,2-а]пиазина.		Изв. АН. Сер. Хим. 2009. № 6. С. 1255-1257.	список ВАК	Разработка методов синтеза пирроло[1,2-а]пиазинов
27	Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л.	Циклизация (1,2,4,5-тетразин-3-ил)гидразонов в 3,7-дигидро-1,2,4-триазоло[4,3- <i>b</i>]-1,2,4,5-тетразины		Изв. АН. Сер. Хим. 2009. № 6. С. 2045-2054.	список ВАК	Разработка методов синтеза 1,2,4-триазоло[4,3- <i>b</i>]-1,2,4,5-тетразинов
28	Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Толщина С.Г., Русинов Г.Л.	Замещение диметилпиазольной группы в 1,2,4,5-тетразаинах алифатическими спиртами и водой.		Журн. орган. химии. 2009. Т. 45. N. 7. С. 1113-1118.	список ВАК	Разработка методов функционализации C-H связи
29	Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез и строение 7-гидрокси-7-фторалкил-4,7-дигидроимидазо[5,1- <i>c</i>]триазинов.		Журн. орган. химии. 2009. Т. 45. № 4. С. 586-594.	список ВАК	Разработка методов синтеза фторированных имидазо[5,1- <i>c</i>]триазинов

30	Прядеина М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Уломский Е.Н.	Синтез производных пиразоло[1,5-а]пиримидинов и имидазо[1,5-а]пиримидинов на основе алкил-2-бензилиден-3-оксо-3-фторалкилпропионатов.		Журн. орган. химии. - 2009. - Т. 45. - № 2. - С. 254-259.	список ВАК	Разработка методов синтеза пиразоло[1,5-а]пиримидинов и имидазо[1,5-а]пиримидинов
31	Горяева М.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез производных пиримидина на основе этил-3-оксо-3-полифторалкил-2-этоксиметилиденпропионатов и мочевины.		Изв. АН. Сер. Хим. 2009. № 6. С. 1224-1228.	список ВАК	Разработка методов синтеза производных пиримидина

9. Диссертации, представленные к защите в рамках проекта

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование диссертации	Вид диссертации (кандидатская; докторская)	Наименование и шифр научной специальности	Номер диссертационного совета	Дата защиты диссертации	Краткое описание связи содержания диссертации с результатами проекта
1	2	3	4	5	6	7	8
1	Толщина Светлана Геннадьевна	Реакции 1,2,4,5-тетразинов с нуклеофилами	кандидатская	02.00.03 – органическая химия	Д 212.285.08	05.12.2011	Разработаны методы модификации 1,2,4,5-тетразинов под действием нуклеофильных реагентов для создания биологически активных гетероциклов - аналогов неприродных нуклеозидов
2	Горбунов Евгений Борисович	С-Н функционализация 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов, протекающая при восстановлении нитрогруппы	кандидатская	02.00.03 – органическая химия	Д 212.285.08	21.11.2011	Разработаны методы СН функционализации 6-нитроазоло[1,5-а]пиримидинов для создания биологически активных гетероциклов - аналогов неприродных нуклеозидов
3	Хонина Татьяна Григорьевна	Фармакологически активные кремний- и титан-содержащие гидро-	докторская	15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия	Д 208.068.01	05.12.2011	Исследование возможности использования синтезированных в ходе выполнения контракта биологически активных гетеро-

		гели на основе полиолатов: синтез, свойства, применение					циклов в качестве добавок в разработанный диссертантом гель «силативит» для местного и наружного применения с целью улучшения его свойств
4	Копчук Дмитрий Сергеевич	Функционализированные 5-арил-2,2'-бипиридины и их люминесцентные комплексы с лантанидами (III)	кандидатская	02.00.03 – органическая химия	Д 212.285.08	21.06.2010	Исследование возможности создания био-логически активных гетероциклов, в т.ч. нуклеозидов, на основе функционализированных пиридинов
5	Бажин Денис Назарович	Синтез и свойства полифторалкилсодержащих оксиранов	кандидатская	02.00.03 – органическая химия	Д 212.285.08	01.06.2009	Изучение возможности использования полифторалкилсодержащих оксиранов в качестве новых исходных реагентов для создания азаетероциклов и нуклеозидов

10. Выступления на конференциях

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование доклада на русском языке	Наименование доклада на языке оригинала (для международных конференций)	Название конференции, дата и место проведения	Краткое описание связи содержания доклада с результатами проекта
1	Коротина А.В., Толщина С.Г., Игнатенко Н.К., Ишметова Р.И., Русинов Г.Л.	Синтез азоло-[1,2,4,5] тетразинов и их взаимодействие с C-нуклеофилами		XXI Российская молодеж. науч. конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. 2011.	Разработаны методы синтеза азоло[1,2,4,5] тетразинов и исследовано их взаимодействие с C-нуклеофилами
2	Котовская С.К., Баскакова З.М., Чарушин В.Н.	Гемоферментативный синтез и биологическая оценка 5,6-дизамещенных бензимидазоло рибо- и 2-дезоксирибонуклеозидов	Hemo-enzymatic syntheses and biological evaluation of 5,6-disubstituted benzimidazole ribo- and 2-deoxy-ribonucleosides	3 rd Quantum Bioinorganic Chemistry conference QBIC-3. Czech Republic, Prague. 2011.	Использование ферментативного синтеза для 5,6-дизамещенных бензимидазоло рибо- и 2-дезоксирибонуклеозидов
3	Салоутин	Перспективы ис-		XIV Молодеж-	Рассмотрены фтори-

	В.И., Бургарт Я.В., Горяева М.В., Кудякова Ю.С., Чупахин О.Н	пользования фторированных 2-метилен-3-оксоэфиров в органическом синтезе		ная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	рованные 2-метилен-3-оксоэфиры как синтоны в органическом синтезе
4	Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Промотируемые микроволновым изучением реакции 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразинонов с терминальными арилацетиленами		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Разработка методов синтеза 5-(гет)арил-1-этил-2(1H)-пиразинонов в условиях микроволнового синтеза
5	Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салютин В.И.	3-Полифторалкил-2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения как удобные синтоны для органического синтеза		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Рассмотрены 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения и перспективы их использования
6	Трашахова Т.В., Носова Э.В., Валова М.С., Чарушин В.Н.	Синтез и фотофизические свойства 3-фенил(пиридил)-производных транс-2-арил(гетерил)-винил-3H-хиназолин-4-онов		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Разработка методов синтеза производных 3H-хиназолин-4-онов
7	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Синтез аналогов противовирусного препарата «ацикловир» на основе 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Разработка методов синтеза аналогов «ацикловира»
8	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Адамантилирование 1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-онов		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Разработка методов синтеза аналогов «ацикловира»
9	Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салютин В.И.	Алкилирование 3-полифторалкилхиноксалин-2-онов и 4-полифторалкилпиримидин-2-онов		XIV Молодежная конференция по органической химии. Екатеринбург. 2011.	Разработка методов синтеза алкилирования фторированных хиноксалин-2-онов
10	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Синтез ациклических аналогов нуклеозидов на основе 6-фенил-1,2,4-триазоло[1,5-a]пиримидин-7-	Synthesis of acyclic analogues nucleosides based on 6-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов синтеза ациклических аналогов нуклеозидов

		онов	ones		
11	Толщина С.Г., Коротина А.В., Ишметова Р.И., Игнатенко Н.К., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Нуклеофильное замещение водорода в имидазо[1,2-b][1,2,4,5]тетразаинах	Nucleophilic substitution of hydrogen in imidazo[1,2-b][1,2,4,5]tetrazines	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи
12	Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Рентгеноструктурные исследования σ Н-аддуктов, полученных на серии азинов по реакции нуклеофильного присоединения	X-Ray studies on the structure of σ H-adducts derived from the nucleophilic addition reactions in the series of azines	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Рентгеноструктурные исследования σ Н-аддуктов
13	Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Прямая модификация пиридинов и пиразинов S-нуклеофилами	Direct modification of pyridines and pyrazines with S-nucleophiles	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи в пиридинах и пиразинах
14	Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Модификации 6-(гет)арилфуранозо[3,4-b]пиразинов с использованием методологии нуклеофильного замещения водорода	Modifications of 6-(Het)arylfurazan o[3,4-b]pyrazines by using the methodology of nucleophilic displacement of hydrogen	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи в пиразинах
15	Горбунов Е.Б., Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Нуклеофильное замещение водорода в 6-нитроазоло[1,5-a]пиримидинах, сопровождаемое восстановлением нитрогруппы	Nucleophilic substitution of hydrogen in 6-nitroazolo[1,5-a]pyrimidine assisted by reduction of the nitro group	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи в пиримидинах
16	Русинов Г.Л., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.	Прямая нуклеофильная функционализация С-Н связи в азинах	Direct nucleophilic functionalization of the C-H bond in azines	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи в азинах
17	Чепракова Е.М., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Реакции 3-циано-1-этил-5-(гет)арил-2-(1H)-пиразинонов	Reactions of 3-cyano-1-ethyl-5-(het)aryl-2-(1H)-pyrazinones	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов функционализации С-Н связи в пиразинонах
18	Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез 4-гидрокси-4-алкил-4,7-дигидротетразоло[5,1-c][1,2,4]триазинов и их	Synthesis of 4-hydroxy-4-alkyl-4,7-dihydro-tetrazolo[5,1-c][1,2,4]triazines	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Разработка методов синтеза тетразоло[5,1-c][1,2,4]триазинов

		трансформации	and their transformations		
19	Горяева М.В., Кудякова Ю.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н.	Фторированные 2-этоксиметилиден-3-оксоэфир для дизайна гетероциклов и лигандов	Fluorinated 2-ethoxymethylidene-3-oxo-esters for design of heterocycles and ligands	International congress of Org. Chem. Kazan. 2011.	Рассмотрены фторированные 2-этоксиметилиден-3-оксоэфир как удобные синтоны в органическом синтезе
20	Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Алкилирование полифторалкилзамещенных пиразолов (4-бромбутил)-ацетатом		XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011	Разработка методов алкилирования замещенных пиразолов
21	Иванова А.Е., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Синтез 3- и 5-ди(три)фторметилзамещенных 1-(β-глюкопиранозил)пиразолов		XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011	Разработка методов синтеза фторированных 1-(β-глюкопиранозил) пиразолов
22	Щегольков Е.В., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.	Полифторсодержащие 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения: синтез, строение и их химические трансформации		XIX Менделеевский съезд по общей и прикладной химии. Волгоград. 2011	Рассмотрены 2-(гет)арилгидразоно-1,3-дикарбонильные соединения и перспективы их использования
23	Чепракова Е.М., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Новый метод синтеза 2(1H)-пиразионов		XX Российс. молод. научн. конференция «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». Екатеринбург. 2010.	Разработка методов синтеза 2(1H)-пиразионов
24	Медведева Н.Р., Уломский Е.Н., Русинов В.Л.	Азолотриазины в синтезе триазолотриазин		XIII Молодежная школьная конференция по органической химии. Новосибирск. 2010	Разработка методов синтеза триазолотриазин
25	Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н.	Фторированные 2-метилиден-1,3-дикарбонильные соединения в органическом синтезе	Fluorinated 2-methylidene-1,3-dicarbonyl compounds in organic synthesis	8th Regular German-Russian-Ukrainian Symposium On Fluorine Chemistry. Zvenigorod, Russia. 2010	Рассмотрены фторированные 2-этоксиметилиден-3-оксоэфир как удобные синтоны в органическом синтезе
26	Горяева М.В., Кудякова Ю.С., Бургарт Я.В., Салоутин В.И.,	Новый подход к синтезу фторалкилированных гексагидроимидазо[1,2-a]пиридинов	A novel route to the synthesis of fluoroalkylated hexahydroimidazo[1,2-a]pyridines	4th International Conference on MultiComponent Reactions and Related Chemistry. Ekaterinburg. 2009	Разработка методов синтеза имидазо[1,2-a]пиридинов

27	Титова Ю.А., Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Разработка новых методов синтеза и анализа кардиотропных препаратов нифедипинового ряда		«Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург. 2009.	Разработка новых методов синтеза кардиотропных препаратов нифедипинового ряда
28	Федорова О.В., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н.	Наноразмерные оксиды металлов – новые катализаторы синтеза нитрендипина и его аналогов		3 Всеросс. конференция по наноматериалам НАНО-2009. Екатеринбург. 2009.	Разработка катализаторов синтеза нитрендипина и его аналогов
29	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Синтез ациклических нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидин-7-онов	Synthesis of acyclic nucleosides based on 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ones	16 th European Symposium on Organic Chemistry. Prague. – 2009. -	Разработка методов синтеза нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидин-7-онов
30	Шестакова Т.С., Деев С.Л., Русинов В.Л., Чупахин О.Н.	Синтез аномальных нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло[1,5-а] пиримидин-7-онов		Всероссийская конференция по органической химии. Москва. 2009.	Разработка методов синтеза нуклеозидов на основе 1,2,4-триазоло [1,5-а] пиримидин-7-онов
31	Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р., Щепочкин А.В., Деев С.Л., Шестакова Т.С.	1,2,4-Триазоло [5,1-с][1,2,4] триазины и 1,2,4-триазоло[1,5-а] пиримидины как структурные аналоги 5-фторурацила		Всероссийская конференция по органической химии. Москва. 2009	Разработка методов синтеза структурных аналогов 5-фторурацила
32	Русинов В.Л., Русинов Г.Л., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н.	Азолоаннелированные нитроазины		Всеросс. конференция «Химия нитросоединений и родственных азоткислородных систем», Москва. 2009	Разработка методов синтеза азолоаннелированных нитроазинов
33	Чупахин О.Н., Чарушин В.Н., Русинов В.Л., Уломский Е.Н., Медведева Н.Р.	Нитросинтоны в синтезе «триаза-вирина».		Всеросс. конференция «Химия нитросоединений и родственных азоткислородных систем», Москва. 2009	Разработка методов синтеза «триаза-вирина».

11. Внедрение результатов проекта в образовательный процесс

№	Наименование образовательной программы	Тип программы	Уровень	Статус программы	Программа разработана в соответствии со	Уровень целевой группы	Потенциальные заказчики	Планируемое количество слушателей (в год)
---	----------------------------------------	---------------	---------	------------------	-----------------------------------------	------------------------	-------------------------	-------------------------------------------

					стандар- том			
1	Курс лекций «Современные методы синтеза азатетероциклов, новые направления их применения в медицине и технике»	Программа дополнительного образования	Программа повышения квалификации	Новая программа для вуза	Собственные стандарты вуза	сотрудники профильных предприятий, аспиранты	РФ	40
2	Курс лекций «Реакции присоединения: механизмы и применение в органическом синтезе»	Программа дополнительного образования	Программа магистратуры	Новая программа для вуза	Собственные стандарты вуза	студенты 5,6 курса (магистры)	РФ	20

Руководитель работ по проекту
 Директор ИОС УрО РАН
 24 октября 2011 г.
 М.П.

_____ В.Н.Чарушин