- ДНУ НТК «ІНСТИТУТ МОНОКРИСТАЛІВ» НАН УКРАЇНИ
- Інститут органічної хімії НАН України
- Інститут біоорганічної та нафтохімії НАН України
- ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського» НАМН України
- Львівський національний університет ім. Івана Франка
- Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ВИСОКОСЕЛЕКТИВНІ МЕТОДИ СИНТЕЗУ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СПОЛУК, КОМПОНЕНТІВ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ТА СТВОРЕННЯ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

РОБОТА НА ЗДОБУТТЯ ДЕРЖАВНОЇ ПРЕМІЇ УКРАЇНИ В ГАЛУЗІ НАУКИ І ТЕХНІКИ 2019 р.

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ 1918

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ 1993

АВТОРИ

БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович д.х.н,, проф., заст. директора Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАНУ з наукової роботи	**ЛІПСОН Вікторія Вікторівна** д.х.н,, проф., зав. відділу медичної хімії ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського» НАМНУ
ВОВК Михайло Володимирович д.х.н., проф., заст. директора Інституту органічної хімії НАНУ з наукової роботи	**ЛЯПУНОВ Микола Олександрович** д.фарм.н., проф., провідний науковий співробітник ДНУ НТК ІМК НАНУ
ДЕСЕНКО Сергій Михайлович д.х.н., проф., заст. завідувача НДВ ХФМ з наукової роботи ДНУ НТК ІМК НАНУ	**ОБУШАК Микола Дмитрович** д.х.н., проф., зав. кафедри органічної хімії хімічного факультету Львівського національного університету імені Івана Франка
ЛЕСИК Роман Богданович д.фарм.н., проф., зав. кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького	**ЧЕБАНОВ Валентин Анатолійович** чл.-кор. НАНУ, д.х.н., проф., перший заступник генерального директора ДНУ НТК ІМК НАНУ

АКТУАЛЬНІСТЬ РОБОТИ

Органічний синтез відіграє ключове значення у відкритті нових лікарських засобів та інших функціональних матеріалів

До останнього десятиріччя XX століття органічна хімія за темпами синтезу нових сполук значно випереджала можливості скринінгу їх властивостей, у тому числі біоактивності

Завдяки прогресу у суміжних науках у 90-х роках можливості скринінгу стали суттєво випереджати можливості синтезу

Виникла нагальна необхідність у високопродуктивному синтезі для забезпечення заповнення хімічного простору під задачі фармакології та матеріалознавства

- **Нові стратегії синтезу:**
  - **комбінаторна хімія, медично-орієнтований синтез, хімія молекулярного різноманіття, багатокомпонентні реакції тощо;**
  - **альтернативні способи активації хімічних процесів;**
  - **…**

МЕТА РОБОТИ ТА ЗАГАЛЬНІ РЕЗУЛЬТАТИ

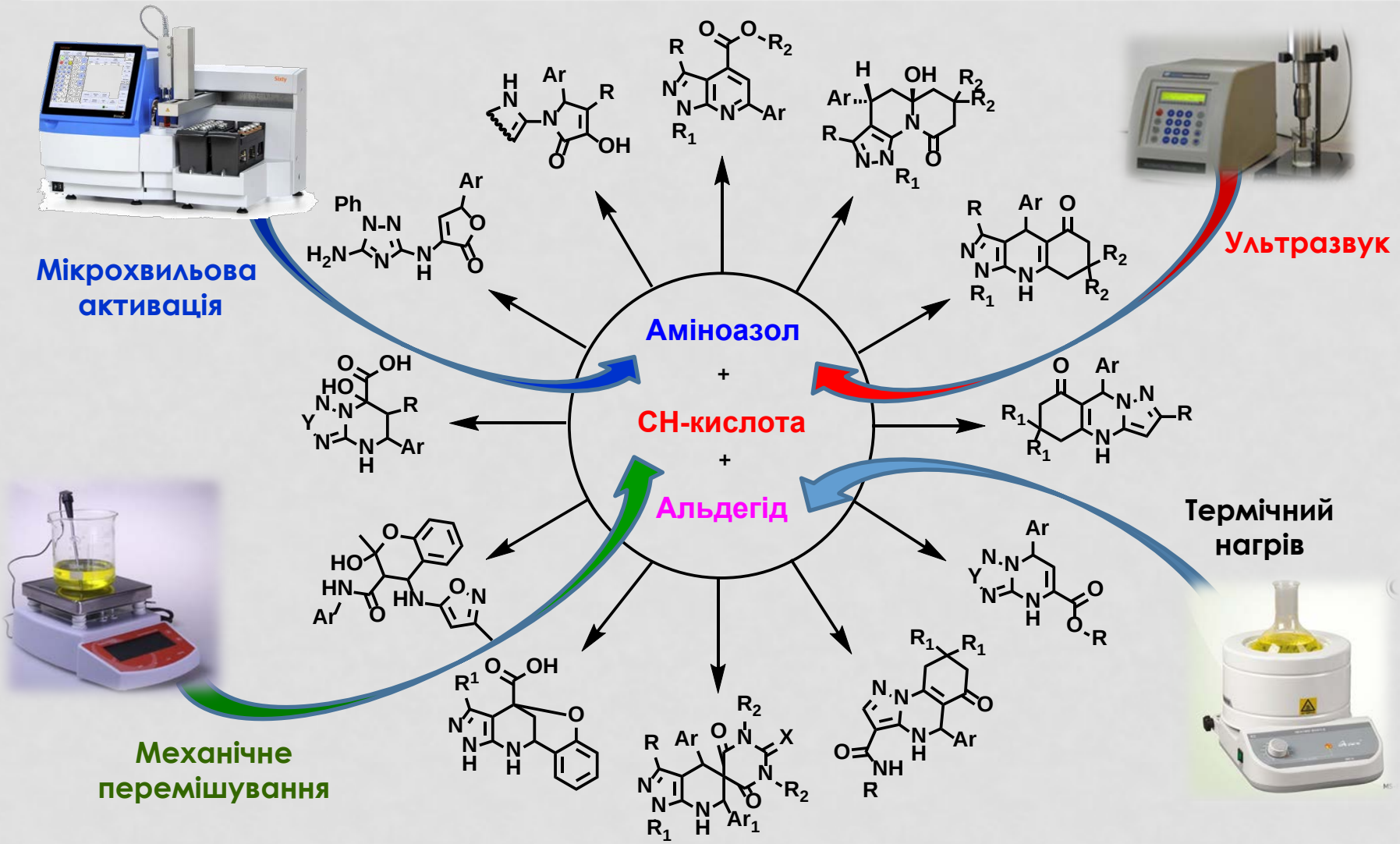
Мета роботи: **Створення та розвиток сучасних високоселективних методів конструювання структурно різноманітних гетероциклічних систем – біоактивних речовин і компонентів новітніх функціональних матеріалів, а також розробка лікарських засобів у різних лікарських формах**

Загальні результати:

- ✓ **В роботі здійснено комплексні дослідження на ключових етапах створення нових лікарських засобів та інших функціональних матеріалів, зокрема: розвиток можливостей органічної хімії у напрямках пошуку нових органічних реакцій та новітніх методів синтезу, зручних та доступних реагентів і каталізаторів; аналіз кореляцій структура-властивості; цілеспрямований дизайн лікоподібних молекул; розроблення компонентів та технологій лікарських засобів.**
- ✓ **Практичне значення роботи полягає у конкретних досягненнях в рамках концепції «від молекули до лікарського засобу та нового функціонального матеріалу», що включає розробку та застосування нових методів синтезу для одержання біоактивних речовин, компонентів матеріалів з широким набором функціональних властивостей, оригінальних гетероциклічних сполук і нових гетероциклічних систем, новітніх реагентів та каталізаторів для тонкого органічного синтезу, а також створення лікарських препаратів.**

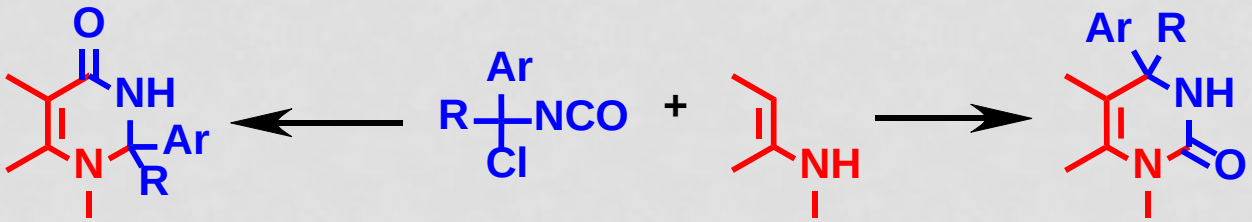
НОВИЗНА РОБОТИ

ЗАПРОПОНОВАНО НОВУ КОНЦЕПЦІЮ КЕРУВАННЯ ХЕМО- ТА РЕГІОСПРЯМОВАНІСТЮ РЕАКЦІЙ ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЙ

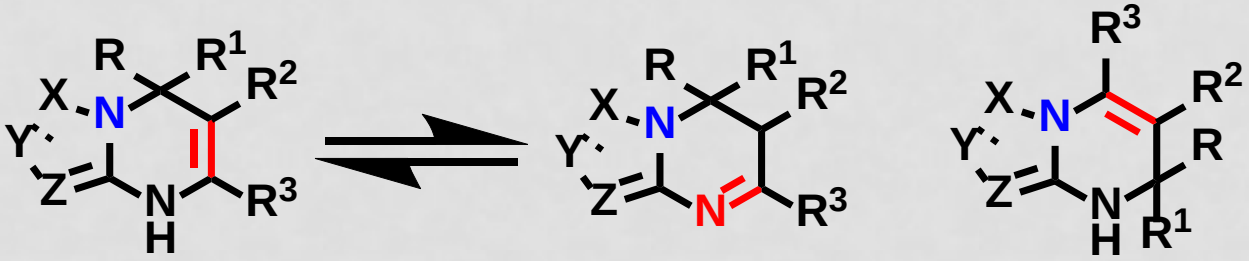


НОВИЗНА РОБОТИ

- ✓ розроблено принципово нову методологію синтезу частково гідрованих азинових сполук із використанням субстратів єнамінового типу:

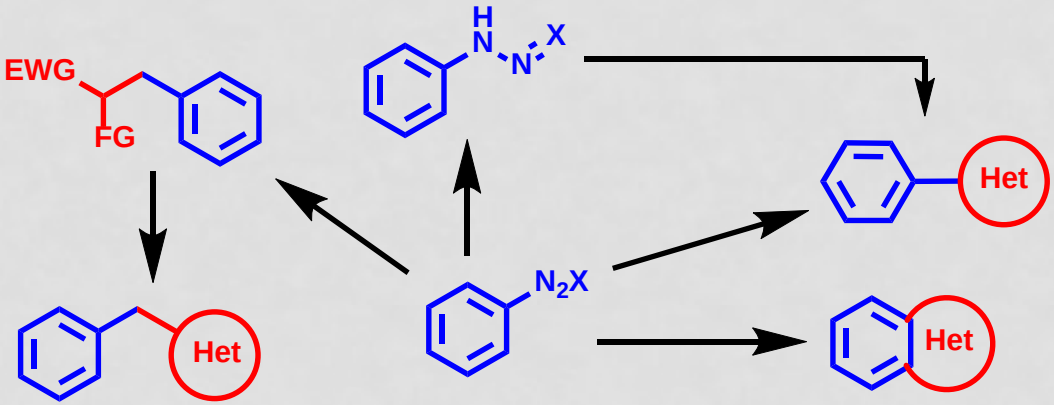


- ✓ знайдено та зроблено синтетично доступним принципово новий клас гетероциклічних систем - дигідроазолопіримідини, що мають вузловий атом нітрогену:



НОВИЗНА РОБОТИ

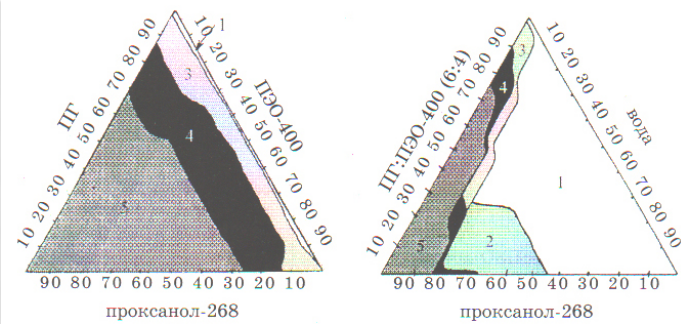
- ✓ вперше у практику органічного синтезу впроваджено методи конструювання гетеросистем у нових варіантах високоселективних реакцій за участю арендіазонієвих солей

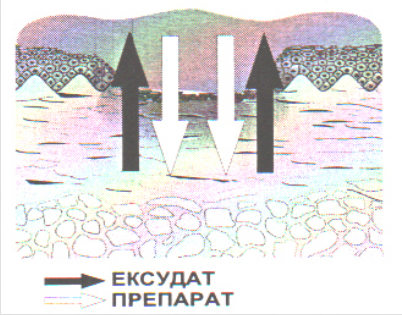


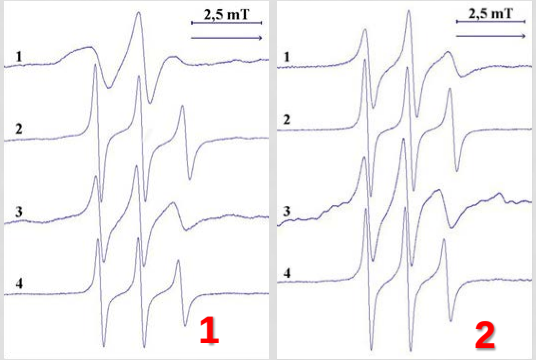
- ✓ відкрито 14 нових органічних реакцій

НОВИЗНА РОБОТИ

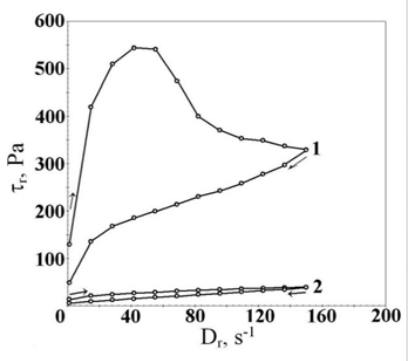
- ✓ розроблено нове покоління гідрофільних основ-носіїв з селективною осмотичною активністю, що обумовлена різноспрямованими дифузійними процесами



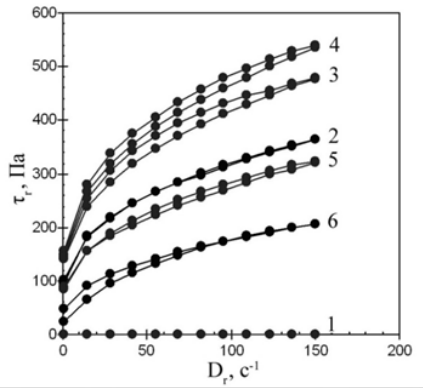


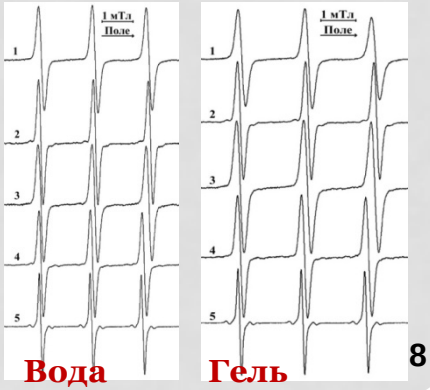


- ✓ розвинути наукові поняття про структуру агрегатів емульгаторів м/в і в/м та її вплив на механізм фізичної стабілізації емульсій



- ✓ вперше показано, що мікров'язкість оточення розчинених в гелях молекул не залежить від реологічних параметрів гелів, що дозволило визначити механізми управління їх біофармацевтичними властивостями





- ✓ основи і 21 препарат захищені патентами

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

- ✓ **На основі доступних реагентів розроблено препаративні методи одержання «будівельних блоків» рядів азолів та азинів, їх анельованих та гідро¬ваних похідних для спрямованого синтезу біологічно активних сполук. Одержано понад 300 систематичних рядів гетероциклів та більше 100 тисяч нових органічних речовин.**
- ✓ **Сформульовано прогностичні критерії для спрямованого пошуку та *de novo* дизайну лікоподібних молекул.**
- ✓ **Для одержаних у роботі сполук виявлена біологічна активність та ідентифіковані потенційні кандидати у лікарські засоби антибактеріальної, протизапальної, протипухлинної, протитуберкульозної, противірусної, аналгетичної, антиоксидантної, антидіабетичної, гіпотензивної, протитрипаносомної, кардіостимулюючої, мембраностабілізуючої, гомолітичної і нейролептичної дії.**
- ✓ **Результати розробки потенційних противірусного, протипаразитарного та протипухлинного засобів для ветеринарії впроваджено в науковий процес Державного науково-дослідного контрольного інституту ветеринарних препаратів та кормових добавок, два способи синтезу похідних дигідропіримідинів впроваджено у використання на ТОВ «НВП «Укроргсинтез», дві технології синтезу хіральних добавок для створення рідкокристалічних композицій впроваджені на ДП «Завод хімічних реактивів».**

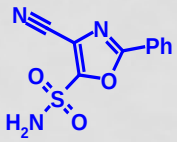
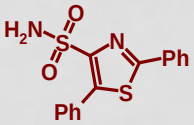
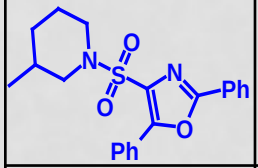
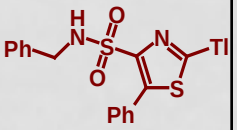
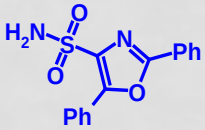
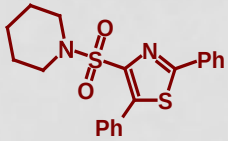
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

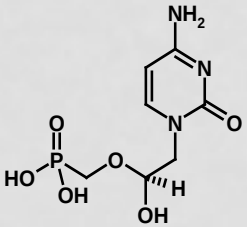
- ✓ **Розроблено правила стандартизації фармацевтичної продукції МОЗ України та створено систему гармонізованих нормативних документів (24 стандарти), які регулюють обіг лікарських засобів на різних етапах їх життєвого циклу і елементи системи гарантування їх якості та сертифікації, що сприяло розвитку фармацевтичного сектора України.**
- ✓ **Розроблено асортимент із 75 лікарських препаратів, які зареєстровані МОЗ України і впроваджені у промислове виробництво на фармацевтичних підприємствах України. Обсяг продажів цих препаратів на ринку України в період з 2008 по 2017 рр. склав 123,67 млн. упаковок на загальну суму 3,41 млрд. грн. Розроблені препарати застосовують у схемах лікування хворих на дерматози та у схемах місцевого лікування ран, що знайшло відображення у Відомчій інструкції «Сучасне медикаментозне лікування ран», узгодженої АМН України і затвердженої МОЗ України.**
- ✓ **Одержані в роботі сполуки знайшли також використання в інших галузях хімії та матеріалознавства: як барвники і комплексоутворювачі для визначення та вилучення іонів металів; як фунгіциди і гербіциди; як компоненти матеріалів для органічної електроніки; як матеріали для склеювання і герметизації деталей вимірювальної апаратури, мікросхем і напівпровідникових елементів.**

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

ПРОТИВІРУСНА ДІЯ ПОХІДНИХ АЗАГЕТЕРОЦИКЛІВ (ДОСЛІДЖЕНО БІЛЬШЕ 200 РЕЧОВИН)

Human papilloma virus HVP-11 (cell line: HEK 293)

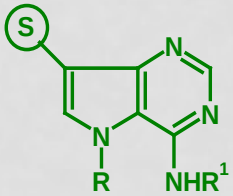
Сполука	EC_{50} (мкг/мл)	CC_{50} (мкг/мл)	SI_{50}	Сполука	EC_{50} (мкг/мл)	CC_{50} (мкг/мл)	SI_{50}
	8.44	>100	>12		9.62	>100	>10
	6.13	>100	>16		8.5	>100	>12
	4.91	>100	>20		1.73	>100	>58



Cidofovir

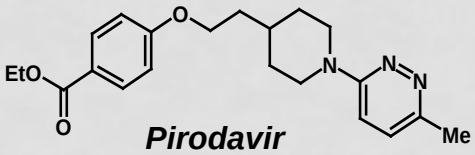
EC_{50} = 148
CC_{50} > 200
SI_{50} > 1

EC_{50} – концентрація сполуки, що знижує вірусну реплікацію на 50%
CC_{50} – концентрація сполуки, що знижує життєдіяльність клітин на 50%
SI_{50} = CC_{50}/EC_{50} – хіміотерапевтичний індекс



Poliovirus (cell line: Vero 76)

EC_{50} = 0.32
CC_{50} > 100
SI_{50} > 310



Pirodavir

EC_{50} = 0.32
CC_{50} > 10
SI_{50} > 31

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

ЦИТОТОКСИЧНІСТЬ ТА ПРОТИВІРУСНА АКТИВНІСТЬ В КУЛЬТУРАХ КЛІТИН MADIN DARBY CANINE KIDNEY CELLS (MADIN DARBY НИРКИ СОБАКИ)

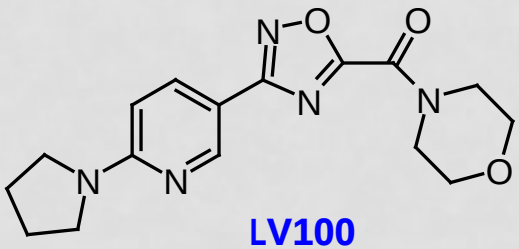
Сполука	Концентрація	Цитотоксичність		Противірусна EC_{50}[c]	
				Інфлюенца A/H1N1 A/Ned/378/05	
		CC_{50}	Мінімальна цитотоксична концентрація[b] (MCC)	Візуальна оцінка CPE	MTS
	μM	>100	>100	**<0,8**	**<0,8**
	μM	>100	≥100	**0.4**	**0.4**
	μM	>100	>100	**0.8**	**0.7**
Амантадин	μM	>200	>200	8.0	19.1

- CC_{50} - 50% Цитотоксична концентрація, визначається вимірюванням життєздатності клітин за допомогою колориметричного MTS аналізу на основі формазана.
- MCC - Мінімальна концентрація сполуки, що спричинює мікроскопічно детектовані зіміни нормальної клітинної морфології.
- EC_{50} - 50% ефективна концентрація, або концентрація, що спричинює 50% інгібування вірусно-індукованого цитопатичного ефекту (CPE), що визначається візуальною оцінкою CPE або вимірюванням життєздатності клітин за допомогою колориметричного MTS аналізу на основі формазана.

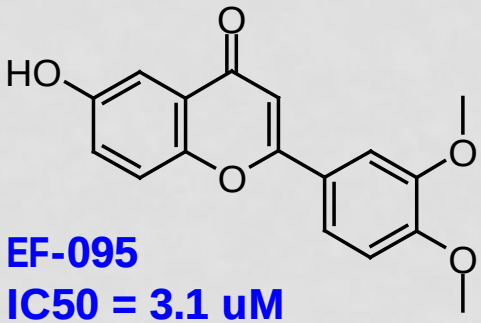
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

СПОЛУКИ-МОДУЛЯТОРИ АКТИВНОСТІ SIRT1, ВИЯВЛЕНІ МЕТОДОМ ВИСОКОПРОДУКТИВНОГО СКРИНІНГУ (У БІОХІМІЧНІЙ СИСТЕМІ SIRT-Glo™ SUBSTRATE)

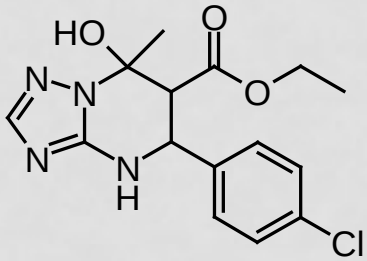
Інгібітори



LV100

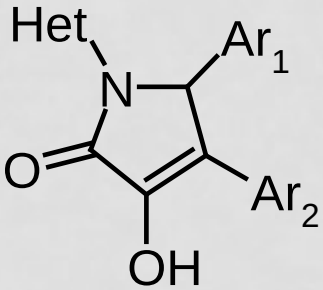


EF-095
IC50 = 3.1 uM

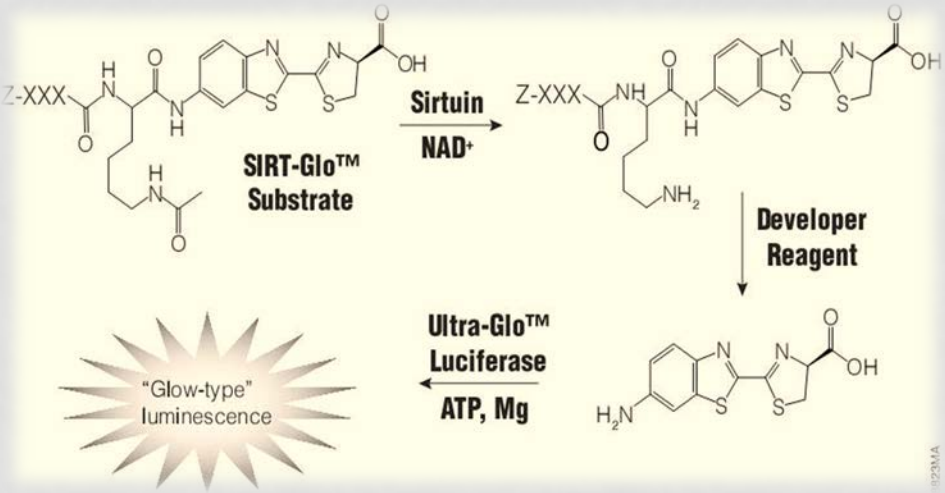


S-00009

Активатор



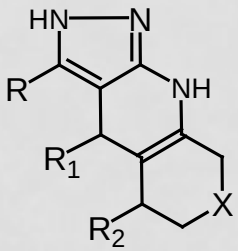
S-00211 EC50 =9.3 uM



Скринінг виконано у компанії Enamine Ltd. (Україна)

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

ЕФЕКТИ СПОЛУКИ VL-2418, ЯКІ ВИЯВЛЕНО В ЕКСПЕРИМЕНТАХ У ТВАРИН З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ



VL-2418

Потенційний інгібітор 11β-HSD1

- ↓ Вільні жирні кислоти
- ↓ Рівень глюкози
- ↓ Тригліцериди
- ↓ Інсуліно-резистентність
- ↓ Артеріальний тиск
- ↑ Ліпопротеїди високої щільності
- ↓ Маса тіла
- ↓ Абдомінальний жир

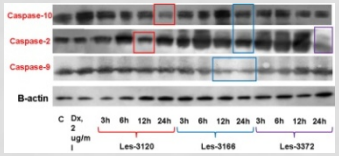
ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

ВИВЧЕННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ СТРУКТУРА-АКТИВНІСТЬ ТА МОЛЕКУЛЯРНОГО МЕХАНІЗМУ ПРОТИРАКОВОГО ЕФЕКТУ ТІАЗОЛІДИНОНІВ ТА ЇХ АНАЛОГІВ

Сфокусована бібліотека → *Скринінгові дослідження* → ***База структура-активність***

Вивчення залежності структура-активність (SAR)

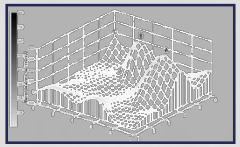
Вивчення механізмів дії

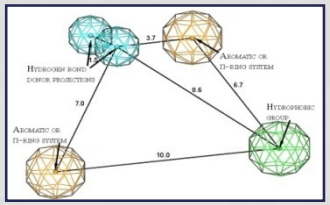


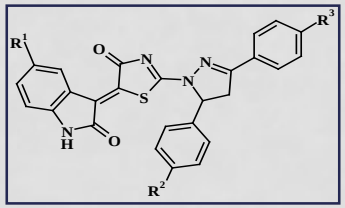
Протилейкемічна активність:
проапоптичний, ROS-залежний, мітохондрія-опосередкований механізм дії

In silico дослідження

Молекулярний докінг
QSAR-аналіз
Моделювання
COMPARE-аналіз…







фармакофорна модель

Раціональний дизайн активних сполук

Сполука-лідер

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

СТАНДАРТИЗАЦІЯ

- розроблено систему стандартизації фармацевтичної продукції МОЗ України (СТ МОЗУ 42-1.0:2005)

- створено систему гармонізованих нормативних документів МОЗ України (24 стандарти), які регулюють обіг лікарських засобів на різних етапах їх життєвого циклу, що сприяло розвитку фармацевтичного сектора України

Розроблено 7 загальних статей ДФУ:

- 2.2.8 В'язкість
- 2.2.9 Метод капілярної віскозиметрії
- 2.2.10 Метод ротаційної віскозиметрії
- 2.9.18 Аеродинамічне визначення дрібнодисперсних часток
- Лікарські засоби під тиском
- Лікарські засоби для інгаляції
- М'які лікарські засоби для нашкірного застосування

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

РОЗРОБКА ТА ВПРОВАДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ

- **Розроблено 75 лікарських препаратів, що зареєстровані МОЗ України і впроваджені у промислове виробництво**
- **Обсяг продажів розроблених препаратів на ринку України з 2008 по 2017 рр. склав 123,67 млн. упаковок на загальну суму 3,41 млрд. грн.**
- **Розроблені препарати застосовують в схемах місцевого лікування ран та в схемах лікування хворих на дерматози**

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

СЕРЕД СИНТЕЗОВАНИХ ПОХІДНИХ П'ЯТИ- І ШЕСТИЧЛЕННИХ АЗОТИСТИХ ГЕТЕРОЦИКЛІВ ЗНАДЕНІ РЕГУЛЯТОРИ РОСТУ РОСЛИН

Рис. 1. Вплив хімічних гетероциклічних сполук похідних [1,3]оксазоло[5,4-*d*]пірімідинів та N-сульфоніл заміщених 1,3-оксазолів (сполуки **№ 1-12**) та фітогормону ауксину **ІОК,** використаних у концентрації 10^{-9} М на ріст та розвиток кореневої системи 24-х добових проростків огірка (*Cucumis sativus* L.) сорту Джерело порівняно з контрольними проростками (**К**), вирощеними на дистильованій воді

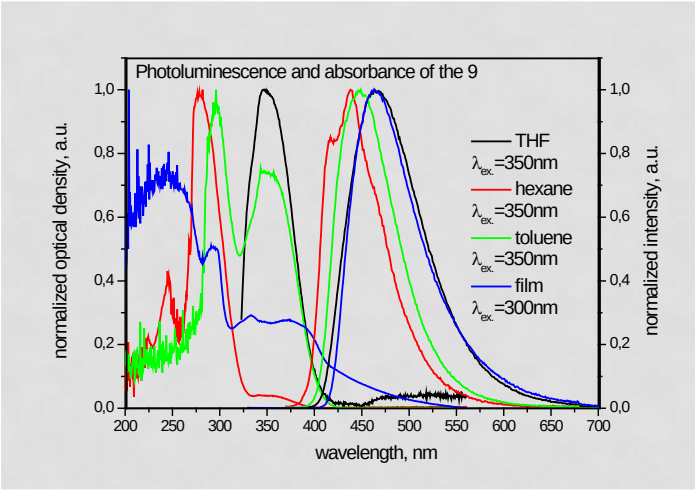
Рис. 2. Вплив похідних піримідинів (сполуки **№ 1 -18**) та фітогормонів ауксинів **ІОК** і **НОК**, та цитокінину **Кінетину,** використаних у концентрації 10^{-8} М на ріст та розвиток кореневої системи у 24-х добових проростків томату (*Solanum lycopersicum* L.) сорту Факел порівняно з контрольними проростками, вирощеними на дистильованій воді

Рис. 3. Вплив хімічних гетероциклічних сполук похідних оксазолу та оксазолопіримідину (сполуки **№ 1 -10**), і фітогормонів ауксинів **ІОК** та **НОК,** використаних у концентрації 10^{-9} М, на формування кореневої системи у 21-добових проростків ріпаку (*Brassica napus* L.) сорту Калинівський у порівнянні з контрольними проростками (**К**), вирощеними на дистильованій воді

Рис. 4. Вплив хімічних гетероциклічних сполук похідних піримідину (Метіур калієва сіль та Метіур натрієва сіль) і фітогормону ауксину **ІОК,** використаних у концентрації 10^{-7} М, на формування кореневої системи у 4-х тижневих проростків кукурудзи (*Zea mays*) сорту Діалог ФАО 300 у порівнянні з контрольними проростками (**К**), вирощеними на дистильованій воді

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

НОВІ МАТЕРІАЛИ



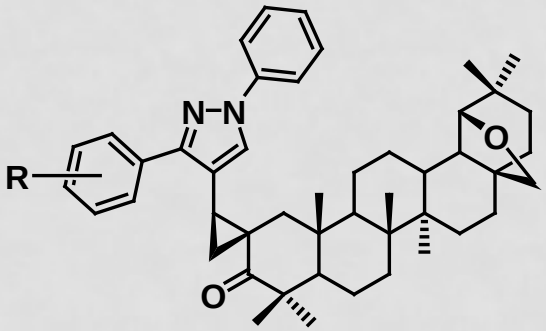
Нові гетероциклічні речовини як компоненти матеріалів для органічних світлодіодів (OLEDs)

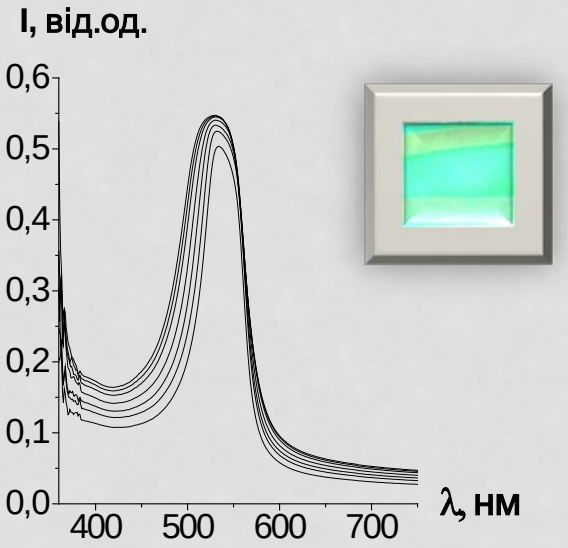
Розроблено композицій для склеювання і герметизації виробів з металів і полімерів, зокрема, деталей вимірювальної апаратури, мікросхем і напівпровідникових елементів у радіотехніці, електроніці та приладобудуванні, для одержання тонких покриттів, які характеризуються широким інтервалом робочих температур (від –196 до +250°С) та покращеними фізико-механічними властивостями.

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ РОБОТИ

НОВІ МАТЕРІАЛИ

Хіральні добавки до рідкокристалічних (РК) композицій на основі гетероциклічних похідних алобетулону





Спектри селективного відбиття світла у зеленому діапазоні, λmax ≈ 520 нм, у робочому інтервалі температур (20 – 50 °C) для холестеричної суміші: 4.2 мас. % *спіроциклопропілалобетулон* + нематик С7

Колір забарвлення холестеричних РК зразків не змінюється з температурою, у часі та при опроміненні сонячним світлом

ПУБЛІКАЦІЇ ТА НАУКОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ

Результати наукових досліджень, що виконувались впродовж 1991-2017 років, викладено в:

- ✓ **51 монографії, включаючи колективні монографії,**
- ✓ **873 оригінальних статтях,**
- ✓ **27 нормативних документах МОЗ України.**

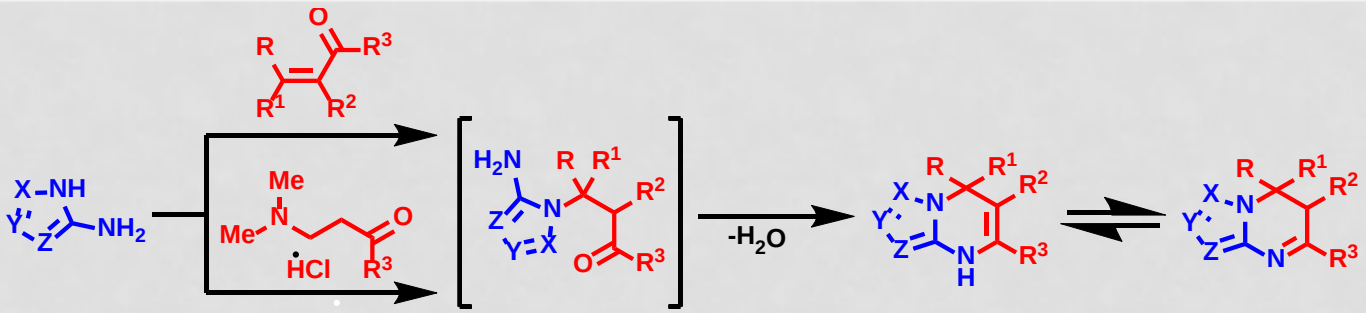
Одержано 159 патентів.

- ❑ **Індекс Гірша (Scopus) всіх публікацій, які включено до роботи – 34, їх індекс цитування дорівнює 5601.**
- ❑ **Загальна кількість публікацій претендентів в базі даних Scopus складає 1038, а кількість їх цитувань – 7774,**
- ❑ **Сумарний індекс Гірша членів авторського колективу становить 114 (Броварець В.С. – 8, Вовк М.В. – 13, Десенко С.М. – 22, Лесик Р.Б. – 26, Ліпсон В.В. – 11, Ляпунов М.О. – 2, Обушак М.Д. – 14, Чебанов В.А. – 18).**
- ❑ **За даною тематикою захищено 15 докторських та 96 кандидатських дисертацій.**

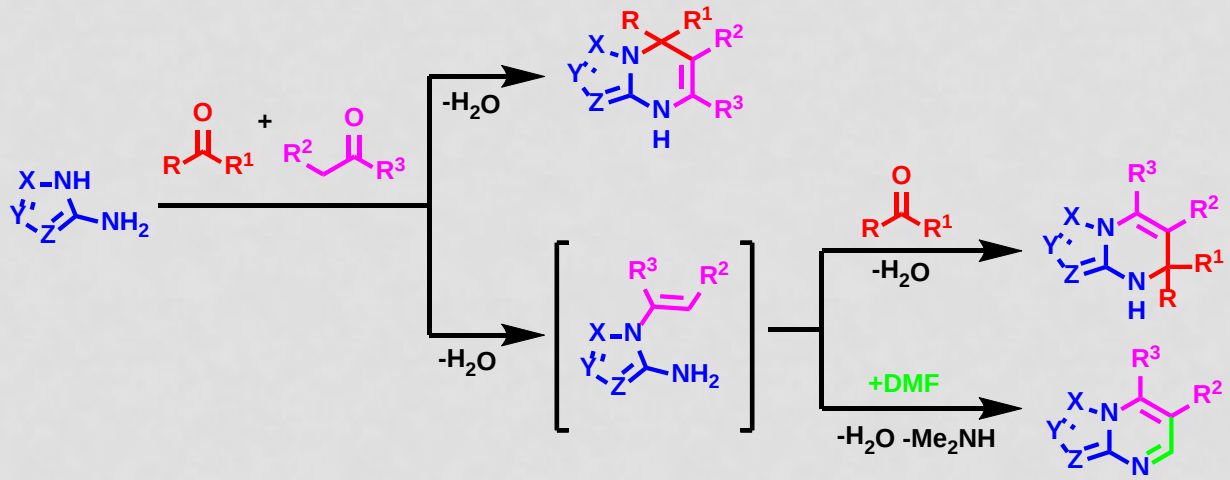
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

ЦИКЛОКОНДЕНСАЦІЇ α,β-НЕНАСИЧЕНИХ КАРБОНІЛЬНИХ СПОЛУК, ЇХ СИНТЕТИЧНИХ ЕКВІВАЛЕНТІВ ТА ПОПЕРЕДНИКІВ З АМІНОАЗОЛАМИ



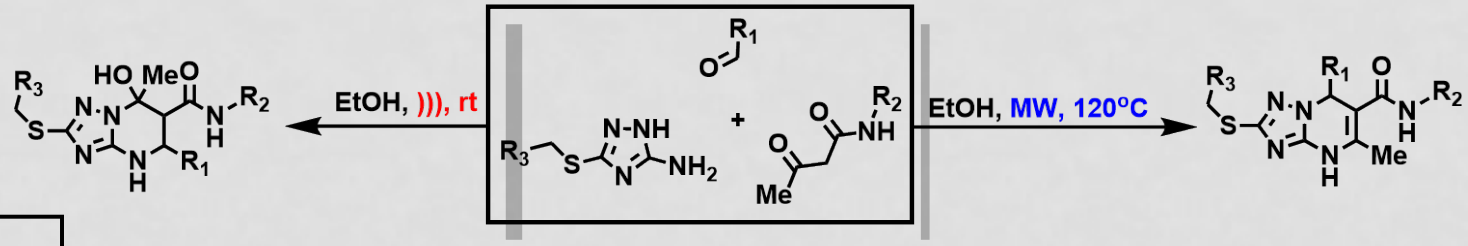
Вперше запропоновано синтетичні підходи до дигідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом нітрогену, які дозволяють одержувати сполуки як 1,2-, так і 1,4-дигідротипів.

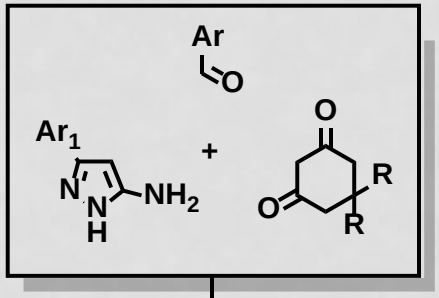


Циклоконденсації аміноазолів з α,β-ненасиченими карбонільними сполуками та їх синтетичними попередниками можуть мати незалежний характер механізмів формування піримідинового циклу

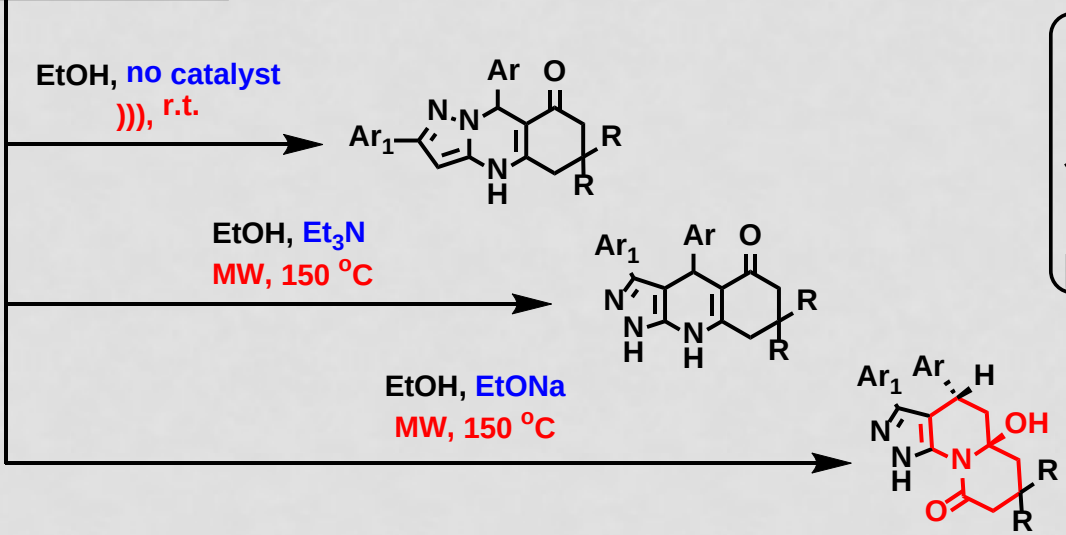
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

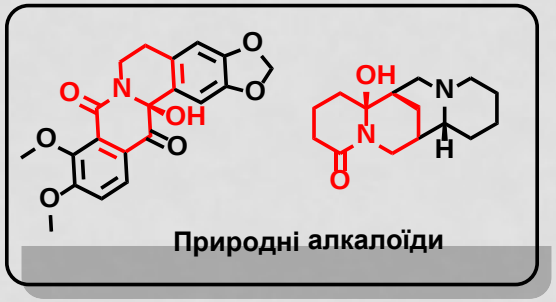
CONDITIONS-BASED DIVERGENCE STRATEGY





Розроблено стратегію синтезу, яка шляхом варіювання параметрів реакції дозволяє керувати напрямком взаємодій, селективно отримуючи у реакціях однакових вихідних хемотипів до п'яти різних гетероциклічних систем.

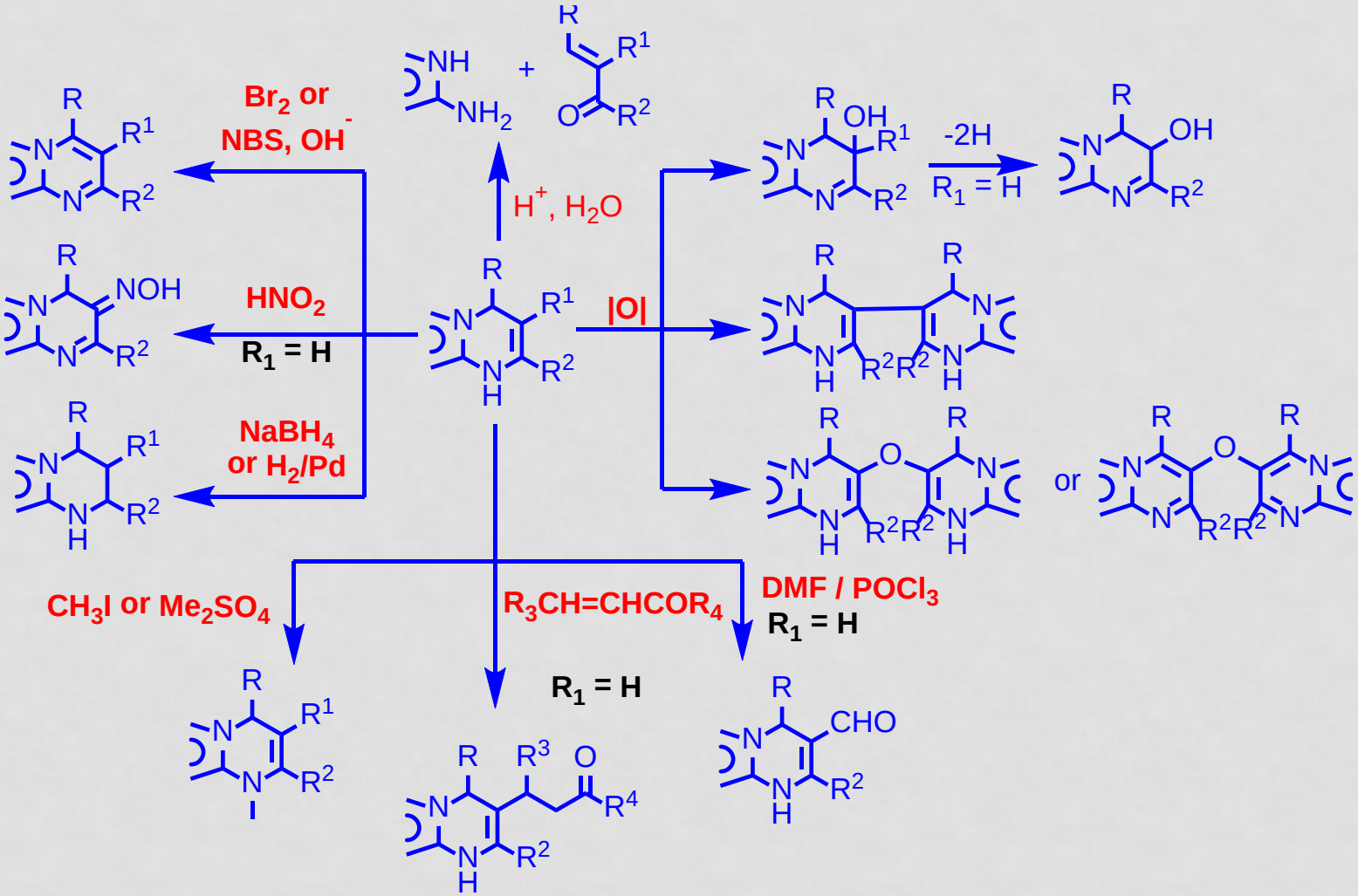




Розроблено мікрохвильовий однореакторний метод формування алкалоїдного піразолохінолізинонового ядра, який не має аналогів

ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

КОМПЛЕКСНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ДИГІДРОАЗОЛОАЗИНОВИХ СИСТЕМ

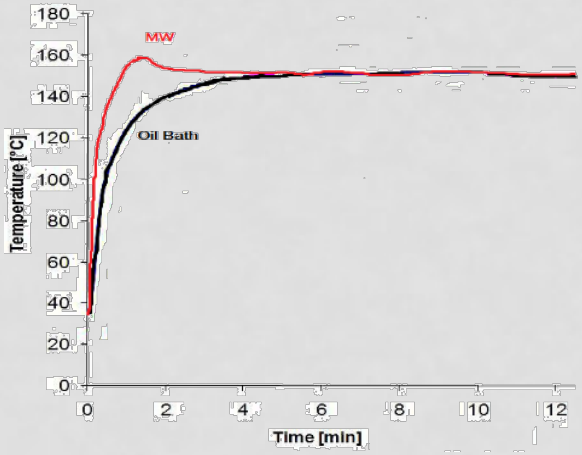


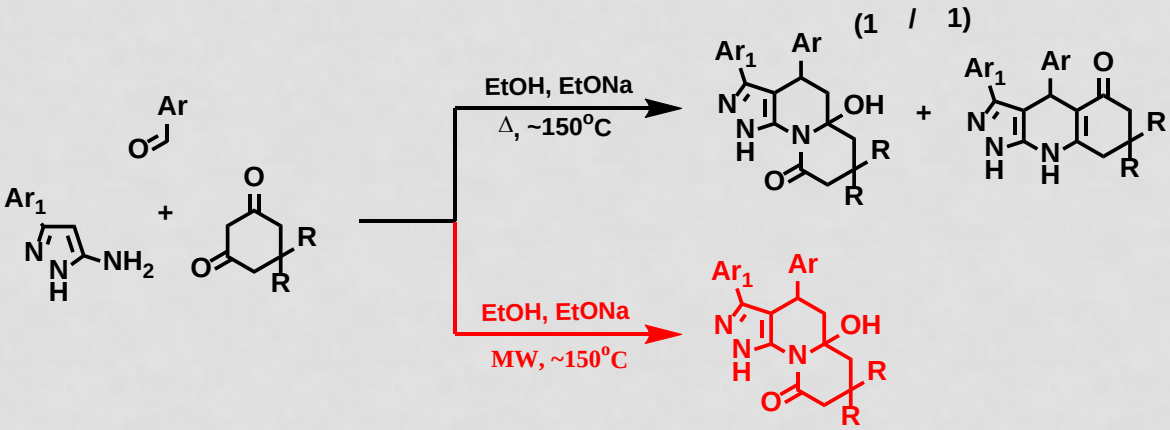
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

НА ОСОНОВІ НЕКЛАСИЧНИХ МЕТОДІВ АКТИВАЦІЇ ЗАПРОПОНОВАНО ЕФЕКТИВНИЙ ІНСТРУМЕНТАРІЙ ДЛЯ ПРЕПАРАТИВНОГО ОРГАНІЧНОГО СИНТЕЗУ ЗА РАХУНОК ГНУЧКОГО ТА ШИРОКОГО ВАРІЮВАННЯ РЕАКЦІЙНИХ УМОВ

Мікрохвильове (МХ) випромінювання:

- **швидкий, об'ємний та безградієнтний нагрів реакційної суміші і відсутність локальних перегрівів;**
- **умови автоклаву – високі температура (значно вище температури кипіння розчинника) та тиск, високі швидкості реакцій;**
- **селективний нагрів компонентів гетерогенної системи, наприклад гетерогенного каталізатора;**
- **прецизійний контроль реакційних параметрів (температура, тиск, час, потужність МВ) і, відповідно, висока відтворюваність взаємодій;**
- **значне прискорення хімічних процесів, легка оптимізація параметрів та швидкий скринінг реакційних умов.**



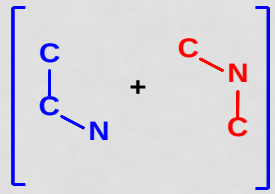


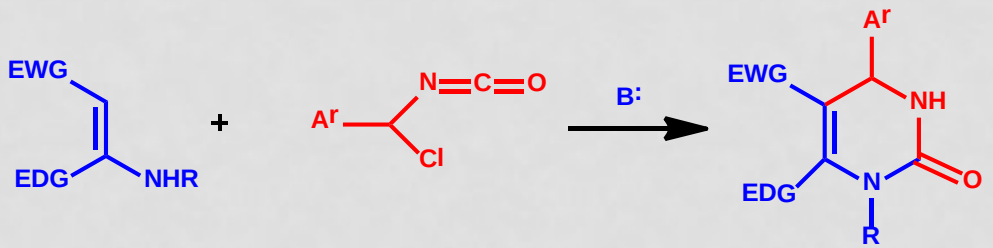
Температурні профілі термічних та мікрохвильових реакцій можуть значною мірою відрізнятись, наприклад, при використанні високополярних реакційних середовищ, які активно поглинають МХ випромінювання, що приводить до підвищення селективності взаємодій.

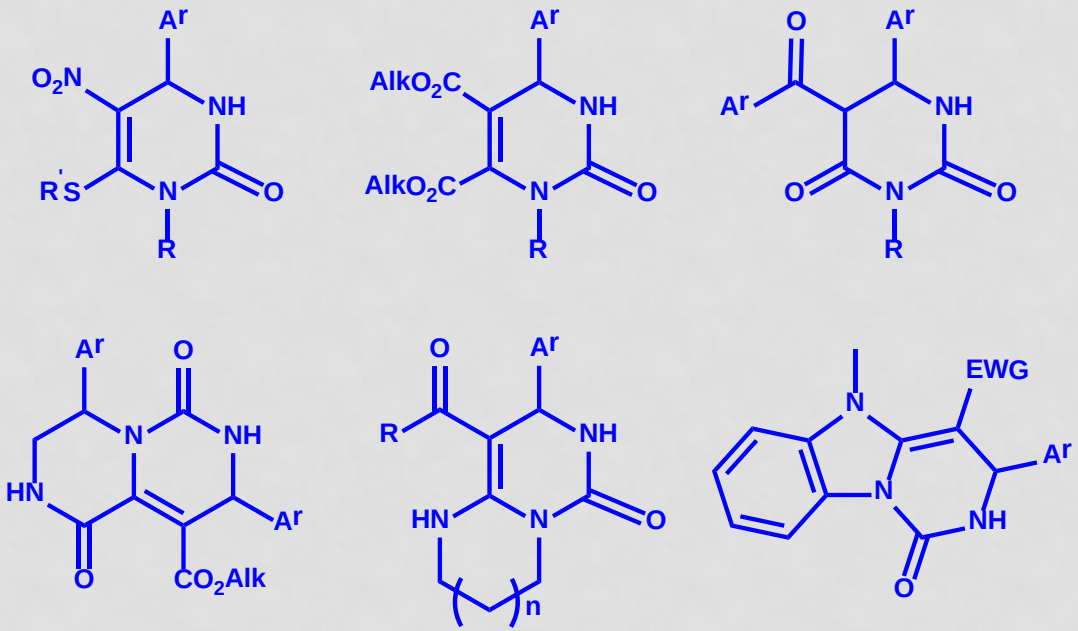
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

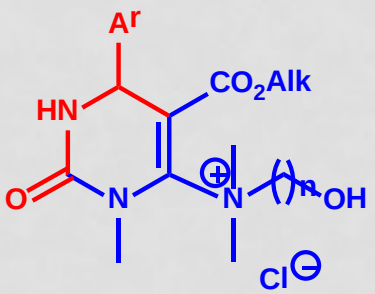
НОВА СТРАТЕГІЯ СИНТЕЗУ 3,4-ДИГІДРОПІРИМІДИН-2-ОНІВ

Принцип дизайну









Рістрегулятори с/г культур

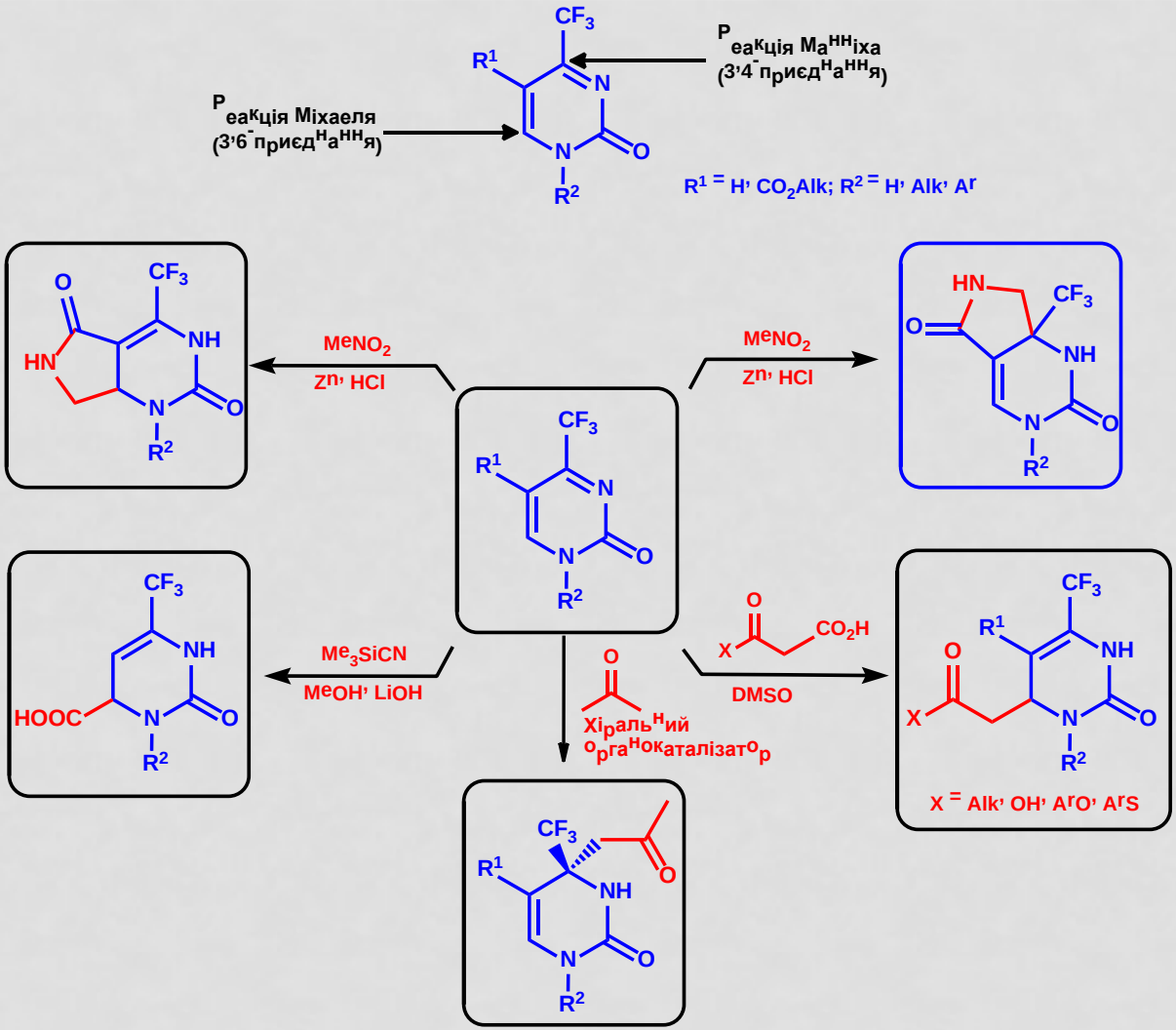
Патенти України №№ 88208, 100491

Засоби стерилізації експлантів с/г культур

Патент України № 88241

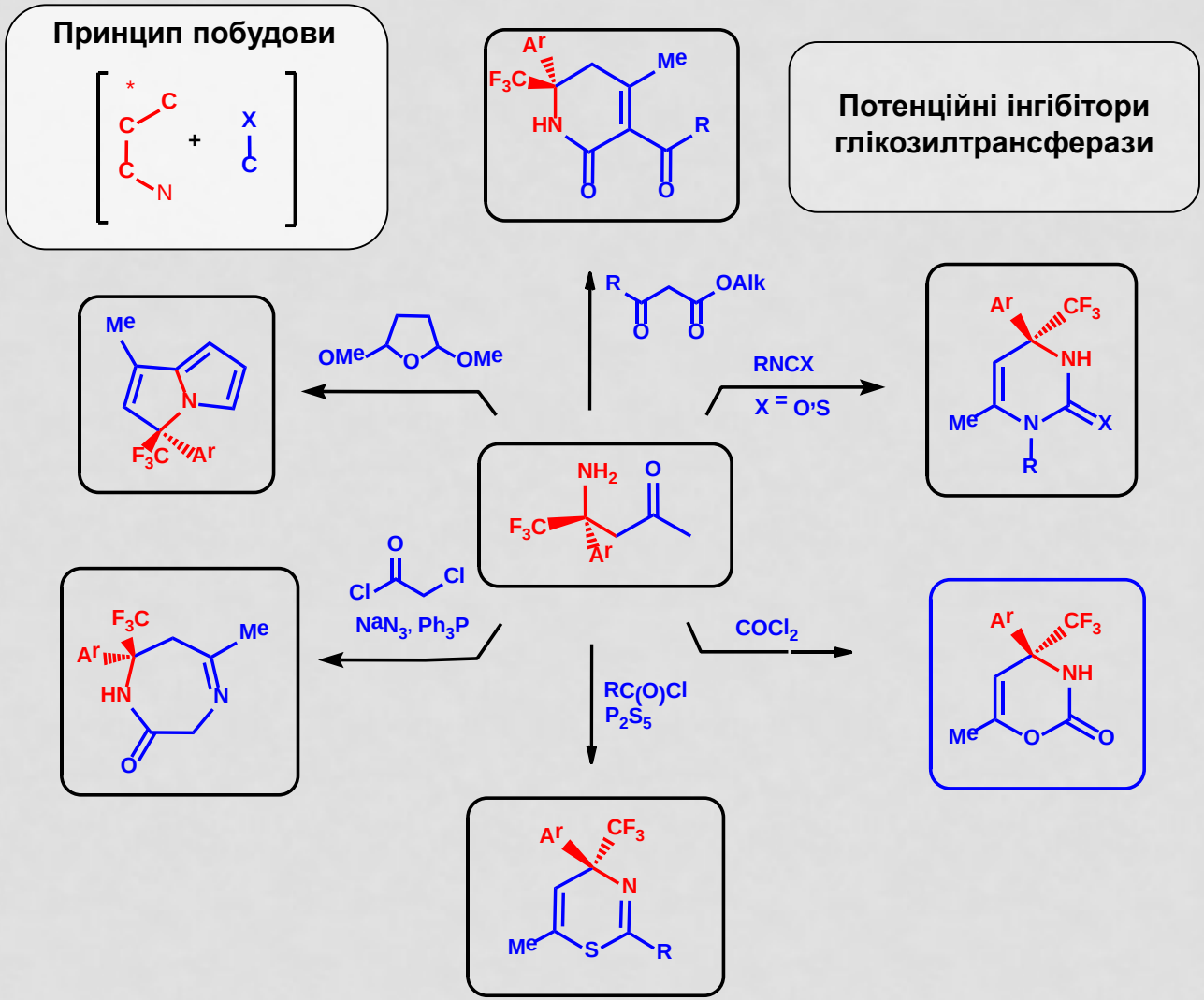
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

ОРГАНОКАТАЛІТИЧНА СТРУКТУРНА МОДИФІКАЦІЯ F_3C-ВМІСНИХ ПІРИМІДИНІВ



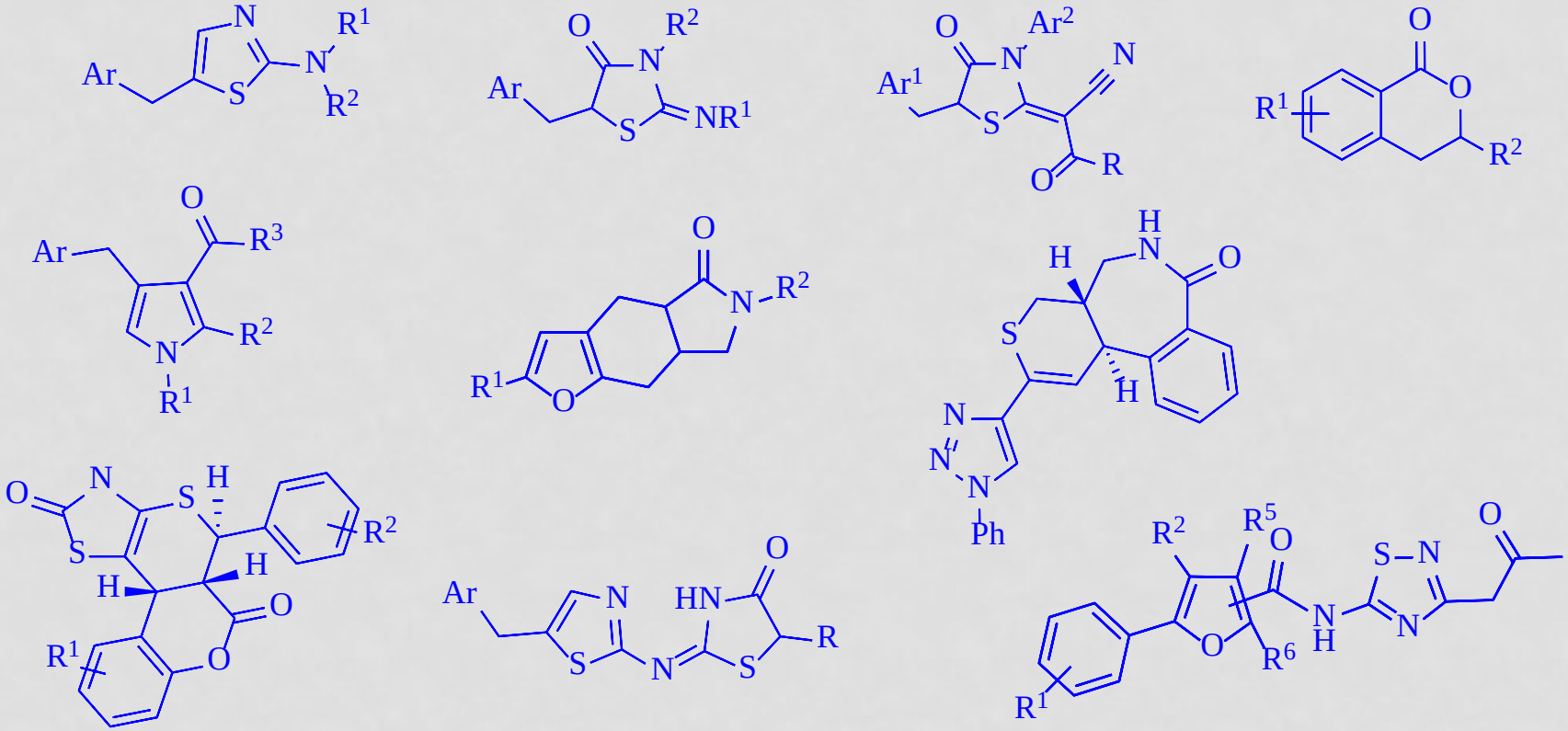
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

ХІРАЛЬНІ АЗОТОВМІСНІ ГЕТЕРОЦИКЛИ ВИСОКОЇ ОПТИЧНОЇ ЧИСТОТИ



ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

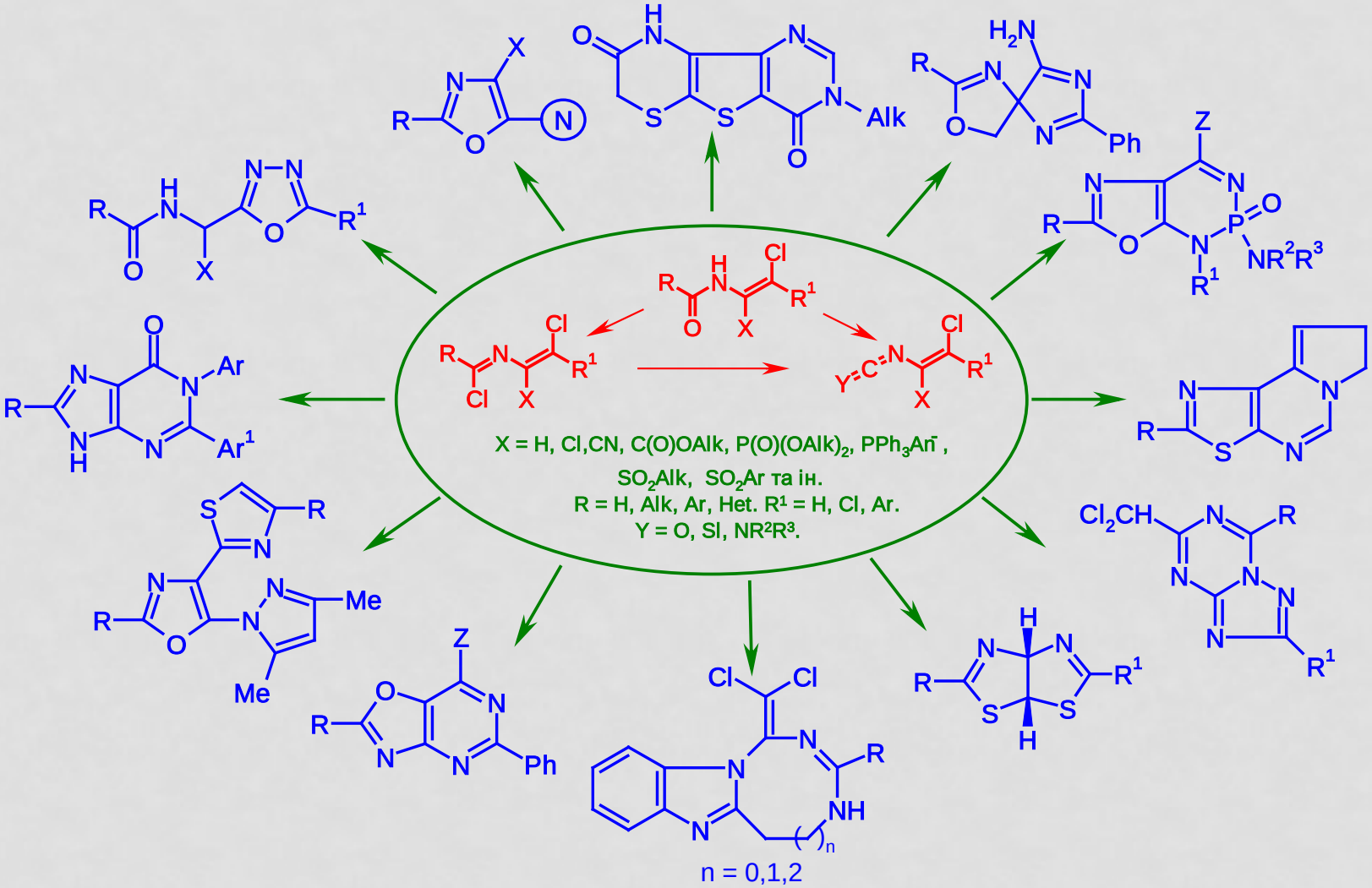
МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН НОВИХ АНСАМБЛІВ ГЕТЕРОЦИКЛІВ З ФАРМАКОФОРНИМИ ФРАГМЕНТАМИ НА ОСНОВІ ДІАЗОНІЄВИХ СОЛЕЙ, ЗОКРЕМА, З ВИКОРИСТАННЯМ МУЛЬТИКОМПОНЕНТНИХ І ДОМІНО-РЕАКЦІЙ



Приклади отриманих структур

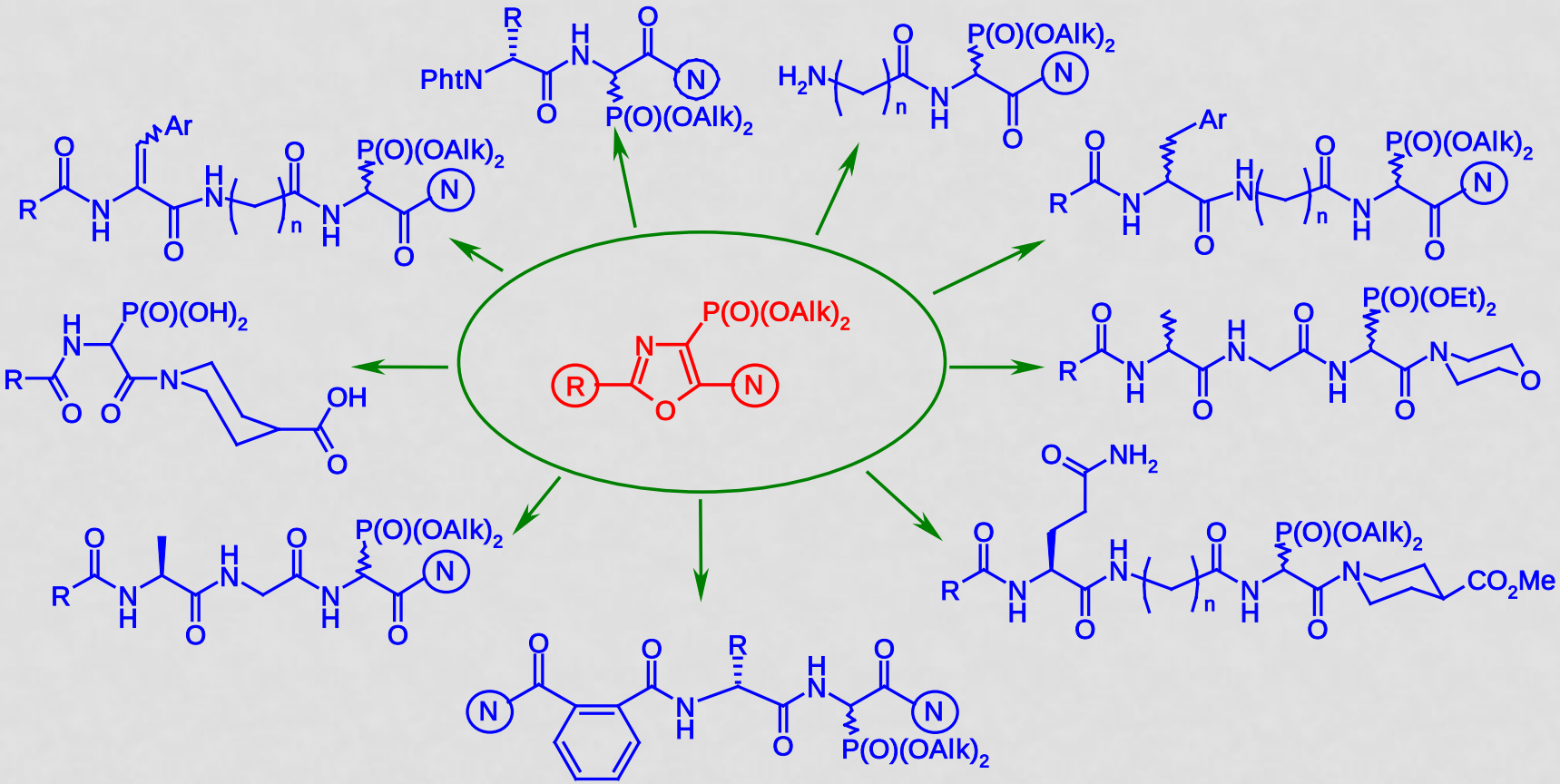
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

ГЕТЕРОЦИКЛІЗАЦІЇ НА ОСНОВІ ХЛОРОВМІСНИХ ЄНАМІДІВ



ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

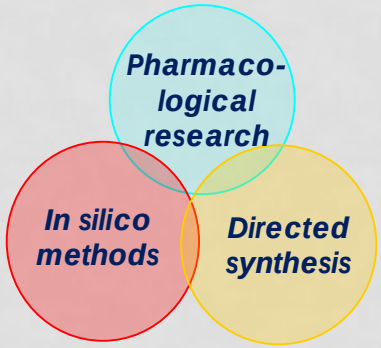
СИНТЕЗ НОВИХ ФОСФОНОПЕПТИДОМІМЕТИКІВ НА ОСНОВІ 4-ФОСФОРИЛЬОВАНИХ ПОХІДНИХ 1,3-ОКСАЗОЛУ

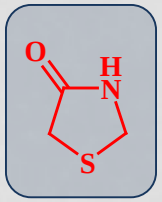


Розроблено препаративні методи синтезу нових похідних α–амінофосфонових кислот, фосфорильованих пептидів та фосфонопептидоміметиків – потенційних біологічно активних сполук

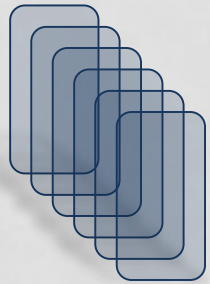
ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

5-ЕН-4-ТІАЗОЛІДИНОНИ ТА ЇХ ПОХІДНІ ЯК «СТРУКТУРНІ МАТРИЦІ» У ДИЗАЙНІ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (НОВА КОНЦЕПЦІЯ АКЦЕПТОРІВ МІХАЕЛЯ У МЕДИЧНІЙ ХІМІЇ)





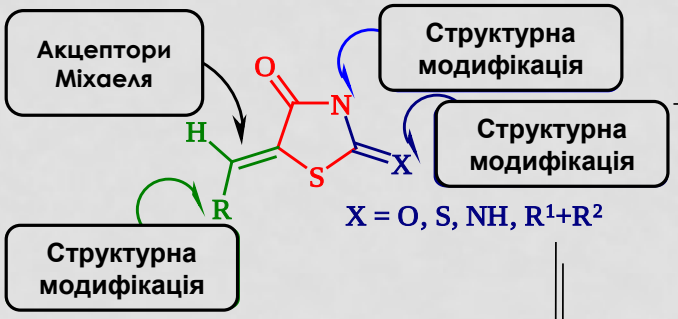
in-house бібліотека
понад 7000 сполук

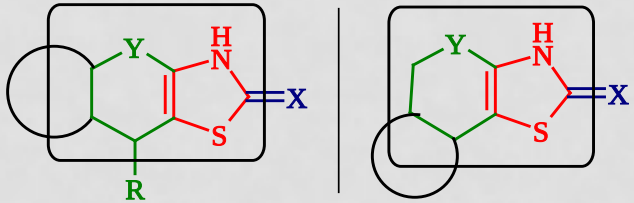


сфокусовані суб-бібліотеки

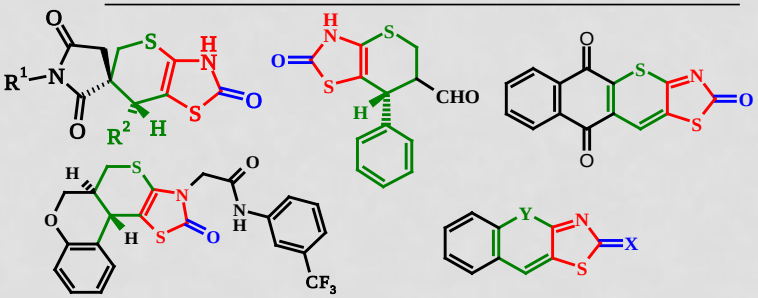
Протиракові
Протимікробні
Протипаразитарні
Протизапальні
Протидіабетичні агенти

Новий лікарський засіб





Тіопірано[2,3-*d*][1,3]тіазоли - ізостерні міметики протипухлинних 5-іліден-4-тіазолідинонів

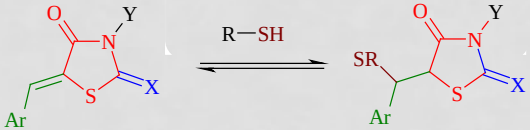


механізм дії / біомішень

Інгібування
JSP-1; TNF-a, Bc1-X_L-BH_3;
ERK 1/2, некроптоз, тощо
PPAR-агоністи …

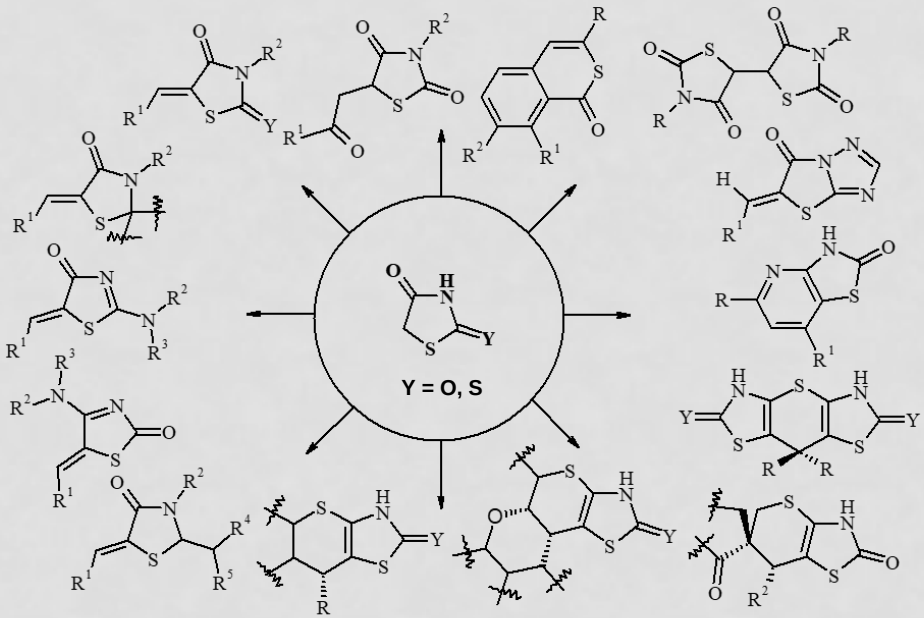
Поліфармакологічний ефект

Структурна оптимізація



ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ РОБОТИ

НОВІ ПІДХОДИ ТА МЕТОДИ ДИЗАЙНУ «ЛІКОПОДІБНИХ МОЛЕКУЛ» НА ОСНОВІ 4-ТІАЗОЛІДИНОНІВ

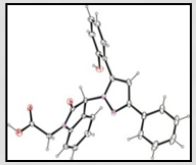


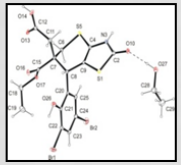
Підходи

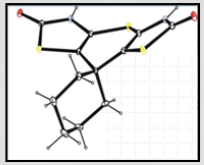
- *Комбінаторний підхід*
- *Ізостерна заміна*
- *Підхід на основі диверсифікації привілейованої суб-структури*
- *Молекулярна гібридизація*
- *Модифікація природних сполук*

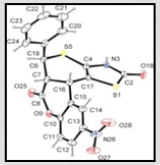
wet-chemistry, мікрохвильовий синтез, зелена-хімія

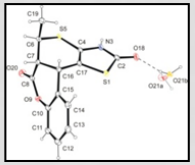
Мультикомпонентні однореакторні реакції
тандемні та доміно процеси
регіо- та стерео-контрольований синтез

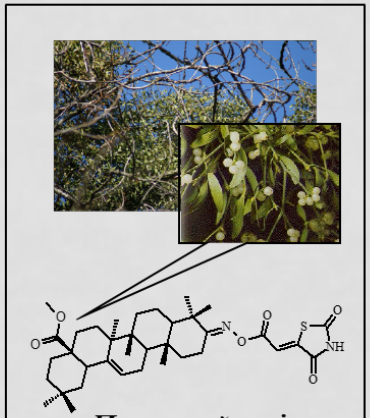












Протилейкемічна активність

ВИСНОВКИ

1. **Суттєво розвинуто ключові етапи системи створення нових лікарських засобів, а саме: органічний синтез, встановлення кореляцій будова – активність та механізмів дії, дизайн та оптимізація лікоподібних сполук, розробка компонентів та технологій лікарських засобів. На основі реалізації сучасної тріади фармацевтичної науки «синтез – *in silico* методи – фармакологічні та молекулярно-біологічні дослідження» практично опрацьовано системний підхід до створення лікарських засобів.**

2. **Запропоновано нову концепцію керованого органічного синтезу, створено новітні та суттєво розвинуто існуючі синтетичні методи високоселективного конструювання нових типів гетероциклічних систем з потужним потенціалом для розробки компонентів функціональних матеріалів, а також для пошуку біоактивних речовин. Розвинуто ряд фундаментальних положень органічної хімії, які стосуються будови органічних сполук, їх реакційної здатності та проблеми спрямованої функціоналізації. У практичне використання введено низку нових екологічно привабливих, препаративно ефективних і легкодоступних реагентів та каталізаторів; відкрито 14 нових органічних реакцій, вивчено їх основні закономірності, механізми та межі застосування.**

3. **З використанням розроблених методів гетероциклічного синтезу одержано нові барвники, комплексоутворювачі, фунгіциди і гербіциди, компоненти фотоактивних і радіохромних систем та матеріалів для органічної електроніки. Знайдено підходи до модифікації ряду стероїдів та тритерпеноїдів, що видкрило шлях до створення новітніх електронних засобів відображення інформації.**

ВИСНОВКИ

4. **На основі системного поєднання методів фармакологічного скринігу, *in silico* 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 анти-бактеріальну, протизапальну, протипухлинну, протитуберкульозну, противірусну, антиоксидантну, антидіабетичну, гіпотензивну, аналгетичну, протитрипаносомну та нейролептичну активності на фоні низьких токсикометричних параметрів. Виявлено «сполуки-хіти» для подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул як потенційних лікарських засобів.**

5. **Проведено системні фундаментальні дослідження зі створення різних типів основ-носіїв, що є дисперсними системами з рідким дисперсійним середовищем та мають необхідні заздалегідь задані фізико-хімічні властивості. Визначено механізми фізичної стабілізації даних основ-носіїв і досліджено їхній вплив на функціональні властивості лікарських засобів за певними механізмами. Розроблено систему гармонізованих нормативних документів, що регулюють обіг лікарських засобів на різних етапах їх життєвого циклу, зокрема, при фармацевтичній розробці та виробництві. За результатами проведених фундаментальних досліджень та вимогами розроблених нормативних документів створено 75 нових лікарських препаратів, зареєстрованих МОЗ України та впроваджених у промислове виробництво на фармацевтичних підприємствах. Обсяг продажів цих препаратів на ринку України в період з 2008 по 2017 рр. склав 123,67 млн. упаковок на загальну суму 3,41 млрд. грн.**