

Національна академія наук України

Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс
«Інститут монокристалів»

РЕФЕРАТ РОБОТИ

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

АВТОРИ

1. ЧЕБАНОВ Валентин Анатолійович – член-кореспондент НАН України, доктор хімічних наук, професор, перший заступник генерального директора Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів Національної академії наук України»

2. ДЕСЕНКО Сергій Михайлович – доктор хімічних наук, професор, завідувач відділу органічної та біоорганічної хімії Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів Національної академії наук України»

3. ЛЯПУНОВ Микола Олександрович – доктор фармацевтичних наук, професор, провідний науковий співробітник Державної наукової установи «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів Національної академії наук України»

4. БРОВAREЦЬ Володимир Сергійович – доктор хімічних наук, професор, заступник директора Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України

5. ВОВК Михайло Володимирович – доктор хімічних наук, професор, заступник директора Інституту органічної хімії Національної академії наук України

6. ЛПСОН Вікторія Вікторівна – доктор хімічних наук, професор, завідувач відділу медичної хімії Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України»

7. ЛЕСИК Роман Богданович – доктор фармацевтичних наук, професор, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

8. ОБУШАК Микола Дмитрович – доктор хімічних наук, професор, завідувач кафедри органічної хімії Львівського національного університету імені Івана Франка

Актуальність роботи. Бурхливий розвиток наук, що орієнтовані на створення матеріалів різноманітного призначення, серед яких особливе місце належить хімії та фармації, вимагає розроблення новітніх підходів та методів. В першу чергу це стосується створення нових компонентів функціональних матеріалів, а також речовин фармацевтичного та медико-біологічного призначення.

У створенні нових органічних і гібридних матеріалів та інноваційних лікарських засобів органічний синтез відіграє ключову роль, оскільки є підґрунтям, на якому базуються усі наступні етапи розробки. Однак часто спостерігається дисбаланс між його розвитком та станом суміжних наук. Наприклад, впродовж ХХ сторіччя аж до його останнього десятиліття органічна хімія за темпами синтезу нових біологічно активних сполук значно випереджала можливості фармакології щодо оцінки їх активності. Прогрес у біохімії, імунології, молекулярній біології, генетиці та генній інженерії вніс кардинальні зміни у процес відбору потенційних кандидатів у лікарські засоби і у 90-х роках можливості біологічного скринінгу стали суттєво випереджати можливості синтезу нових речовин. Виникла нагальна необхідність у високопродуктивному синтезі для забезпечення розмаїття сполук під задачі фармакології, що стало поштовхом до революційних змін у процесі створення лікарських засобів.

Сучасні тенденції у створенні інноваційних матеріалів та ліків вимагають впровадження оригінальних та високоефективних синтетичних підходів для рівномірного та полівекторного заповнення хімічного простору як первинного джерела необхідних хімічних речовин. Тому з'явилися нові стратегії хімічного синтезу – комбінаторна хімія, медично та біологічно орієнтований синтез, хімія молекулярного різноманіття, супрамолекулярна хімія. Набули поширення альтернативні способи активації хімічних процесів – ультразвуковий, мікрохвильовий, фото- та механохімічний.

Найбільшою мірою ці інновації позначилися на хімії гетероциклічних сполук як основного «постачальника» широкого спектру компонентів різних матеріалів та лікоподібних молекул (близько 80% сучасних ліків містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти), способи синтезу яких повинні забезпечувати розмаїття молекулярної архітектоники, високу селективність та атомну ефективність, бути економічно обґрунтованими. Одночасне виконання зазначених вимог є доволі складним завданням, тому дослідження, спрямовані на досягнення певного балансу між ними, є актуальними.

В контексті розроблення лікарських засобів, його іншою важливою складовою є вивчення фізико-хімічних властивостей біологічно активних сполук, допоміжних речовин, основ-носіїв, а також виду лікарської форми та способу її застосування. Саме тому необхідними є глибокі та цілеспрямовані дослідження в даному напрямку, скеровані на створення основ-носіїв з функціональними властивостями, що відповідають медико-біологічним і фармацевтичним вимогам до лікарських препаратів певної спрямованості дії. Окрім того, розробка та виробництво лікарських препаратів мають ґрунтуватись на вимогах міжнародних стандартів, що відображають сучасний рівень науково-технічного прогресу.

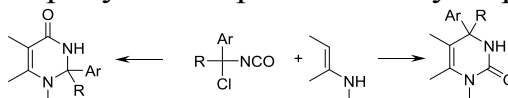
Головною метою поданої роботи є створення та розвиток сучасних високоселективних методів конструювання структурно різноманітних гетеро-

циклічних систем – біоактивних речовин і компонентів новітніх функціональних матеріалів, а також розробка лікарських засобів у різних лікарських формах.

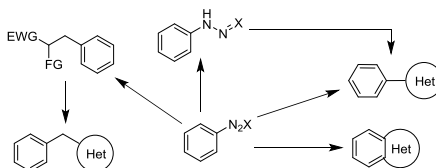
Наукова новизна роботи:

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.

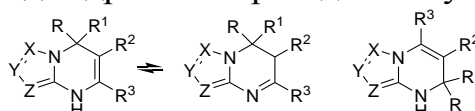
- ✓ відкрито 14 нових органічних реакцій.
- ✓ запропоновано нову концепцію керування хемо- та регіоспрямованістю реакцій гетероциклізацій шляхом цілеспрямованого варіювання реакційних параметрів, що дозволяє перемикати перебіг взаємодій між кількома напрямками.
- ✓ розроблено принципово нову методологію синтезу частково гідрованих речовин азинового ряду із використанням субстратів єнамінового типу:



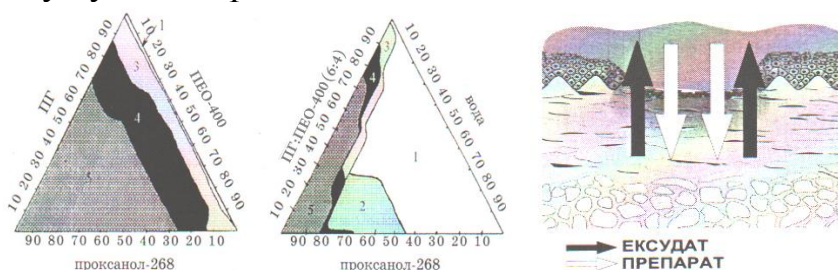
- ✓ у практику органічного синтезу впроваджено методи конструювання гетеросистем у нових варіантах високоселективних реакцій на основі арендіазонієвих солей:



- ✓ відкрито та зроблено синтетично доступним принципово новий клас гетероциклічних систем – дигідроазолопіримідини з вузловим атомом нітрогену;



- ✓ розроблено нове покоління гідрофільних основ для мазей, рідин для зовнішнього застосування, пін та супозиторіїв, що селективно абсорбують позаклітинну рідину (ексудат, гній), але не абсорбують внутрішньоклітинну воду і не пересушують здорові тканини:



- ✓ вперше показано, що час обертальної дифузії молекул, розчинених в дисперсійному середовищі гелів, не залежить від реологічних властивостей гелів, а кінетика їх вивільнення та біодоступність визначаються осмотичними властивостями дисперсійного середовища.

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.

На основі доступних реагентів розроблено препаративні методи одержання «будівельних блоків» рядів азолів та азинів, їх анельованих та гідрованих похідних для спрямованого синтезу біологічно активних сполук. Одержано понад 300 систематичних рядів гетероциклів та більше 100 тисяч нових сполук. Сформульовано прогностичні критерії для *de novo* дизайну лікоподібних молекул.

Для одержаних у роботі сполук виявлена біологічна активність та ідентифіковані потенційні кандидати у лікарські засоби антибактеріальної, проти-запальної, протипухлинної, протитуберкульозної, противірусної, аналгетичної, антиоксидантної, антидіабетичної, гіпотензивної, протитрипаносомної, кардіостимулюючої, мембраностабілізуючої, гомолітичної і нейролептичної дії.

Знайдено «біологічний» та «хімічний» шляхи вирішення принципової проблеми «акцепторів Міхаеля» як потенційних «безладних інгібіторів» на прикладі 5-ен-4-тіазолідинонів. Вперше встановлено лінійні та нелінійні кореляції «структура – протипухлинна дія» 4-тіазолідинонів та споріднених гетеросистем, побудовано модель протипухлинного фармакофора, що дозволило здійснити *de novo* дизайн сполук із значним протипухлинним ефектом.

На основі концепції “double-drugs” вперше одержано оригінальні напів-синтетичні 4-тіазолідинонзаміщені похідні олеананового ряду, що вміщують у своїй структурі природний тритерпеновий каркас, лінкерну оксимну групу і гетероциклічне ядро та проявляють високоспецифічну протилейкемічну активність і задовільні токсикометричні параметри *in vivo*.

Встановлено, що молекулярний механізм протиракового ефекту тіазолідинонів та їх аналогів реалізується індукцією апоптозу клітин за трьома можливими молекулярними механізмами – «класичним апоптозом», «змішаним типом апоптозу» чи «каспаз-незалежним апоптозом».

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.

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 «Укрорганосинтез», дві технології синтезу хіральної добавок для створення рідкокристалічних композицій впроваджені на ДП «Завод хімічних реактивів».

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.

Похідні азиридинів, що містять конденсовані ароматичні та поліарильні фрагменти, показали чутливість до м'якого УФ випромінювання, яка перевищує чутливість всіх інших відомих органічних фотохромних сполук; поліарильні похідні, окрім того, мають радіохромні властивості, що дозволило створити візуальні індикаторні композиції.

Цілеспрямовано одержані гетероциклічні та гібридні (гетероцикл – природна молекулярна платформа) речовини, які є компонентами матеріалів для органічної електроніки, зокрема органічних світлодіодів (OLEDs), та використовуються як хіральні добавки у рідкокристалічних композиціях, що придатні для створення низькоенергоємних електронних пристроїв відображення інформації.

Отримані барвники та комплексоутворювачі для аналітичних цілей, стерилізатори експлантів сільськогосподарських культур, фунгіциди і гербіциди, матеріали для склеювання і герметизації деталей виміральної апаратури, мікросхем і напівпровідникових елементів, а також для одержання тонких покриттів з широким інтервалом робочих температур (від -196°C до $+250^{\circ}\text{C}$) та покращеними фізико-механічними властивостями.

Зміст роботи. Вперше вивчено циклоконденсації α,β -ненасичених карбонільних сполук, їх синтетичних еквівалентів та попередників з моно- та діаміноазолами. Запропоновано синтетичні підходи до дигідропохідних азолопіримідинів з вузловим атомом нітрогену, які дозволяють одержувати сполуки як 1,2-, так і 1,4-дигідротипів. Встановлено, що циклоконденсації аміноазолів з α,β -ненасиченими карбонільними сполуками та їх синтетичними попередниками можуть мати незалежний характер механізмів формування піримідинового циклу.

Розроблено стратегію керування хемо- та регіоспрямованістю багатокомпонентних гетероциклізацій, яка в світовій літературі одержала назву *Conditions-based Divergence Strategy*. На її основі запропоновано багатокомпонентні реакції полінуклеофілів та карбонільних сполук, які дозволяють шляхом варіювання реакційних параметрів керувати напрямком взаємодій, селективно отримуючи у реакціях однакових вихідних хемотипів до п'яти різних гетероциклічних систем.

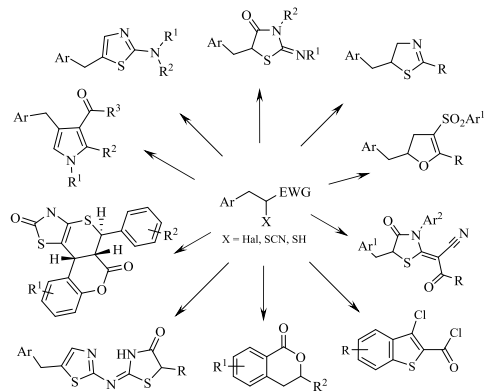
Здійснено комплексне дослідження властивостей дигідрозолопіримідинових систем з вузловим атомом нітрогену. Виявлено потужний синтетичний потенціал частково гідрованих азолопіримідинів як основи синтезу лікоподібних речовин та компонентів функціональних матеріалів. Виявлено та проаналізовано явище імін-енамінної таутомерії в рядах анельованих дигідропіримідинів та проведено систематичний аналіз її чинників.

На основі мікрохвильової та ультразвукової активації запропоновано ефективний інструментарій для препаративного органічного синтезу за рахунок гнучкого та широкого варіювання реакційних умов. Розроблено мікрохвильовий однореакторний метод формування алкалоїдного піразолохінолізинового ядра, який не має аналогів.

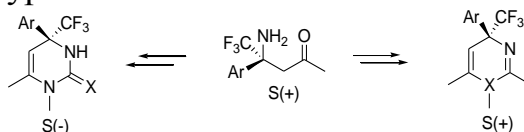
Розроблено узагальнюючий підхід до реакцій арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками, що дозволило запропонувати способи одержання поліфункційних сполук – реагентів для гетероциклізацій та компонентів функціональних матеріалів. Показано, що такі реакції можуть реалізуватись за різними механізмами в залежності від: варіантів одноелектронного переносу у системі та стабільності відповідних інтермедіатів; можливості комплексоутворення; нуклеофільності та здатності зовнішніх нуклеофілів до участі в реакціях одноелектронного переносу. Виявлено закономірності трикомпонентної взаємодії ненасичених сполук з діазонієвими солями і SO₂.

Вперше здійснено арилювання функціоналізованих піролів, тіофенів, фуранів та низки шестичленних гетероциклів діазонієвими солями і з'ясована регіонаправленість взаємодії. Створена методологія синтетичного застосування 2-функціоналізованих 5-арилфуранів (-піролів, -тіофенів) у дизайні біологічно активних речовин та компонентів функціональних матеріалів широкого спектру застосування. Розроблено низку нових мультикомпонентних реакцій для синтезу полізаміщених похідних піридину, піримідину, імідазо[1,2-*a*]-піримідину, імідазолу та частково гідрованих акридинів.

Знайдено ефективні модифікації реакцій Меєрвейна і Зандмеєра на основі використання тетрахлорупратів(II) арендіазонію. Розроблено новий каталізатор реакції хлорарилування ненасичених сполук – хлорид заліза (II) та знайдено умови його ефективного застосування. Показано, що арилювання і аніонарилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями є зручним методом синтезу поліфункційних реагентів для дизайну гетероциклів.



Розроблено принципи дизайну оптично активних азинових систем із трифлуорометильною групою. Запропоновано ефективний органокаталітичний спосіб отримання нових хіральных β-трифлуорометил-β-амінокетонів та розкрито їх синтетичний потенціал як важливих біфункціональних синтетичних «будівельних блоків». На їх основі створено препаративно зручні підходи до одержання низки частково гідрованих азинових структур високої оптичної чистоти:



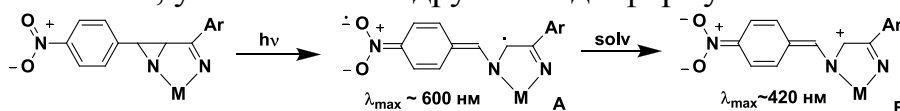
З'ясовано особливості перебігу реакцій за участю функціональних груп у стероїдах андростанового та тритерпеноїдах лупанового рядів, які дозволяють одержувати гетероциклічні похідні на базі даних природних молекулярних

платформ; визначено ізомерний склад синтезованих сполук та встановлено зв'язок між їх будовою і здатністю до індукції холестеричної мезофази у нематичних розчинниках, що відкрило шлях до практичного застосування одержаних речовин як хіральних добавок для рідкокристалічних композицій.

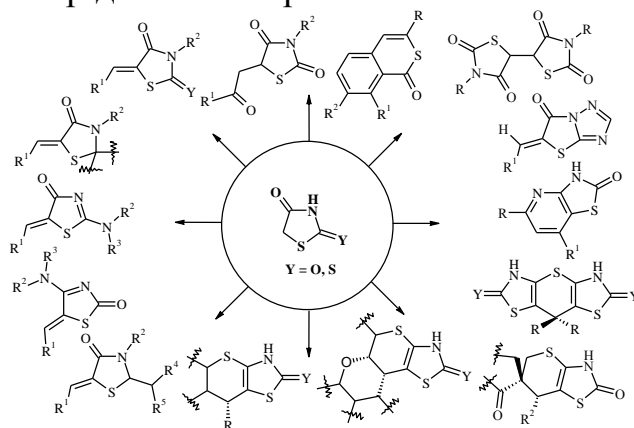
Створена нова методологія отримання високоелектрофільних 4-трифлуорометил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, яка базується на високоселективній циклоконденсації. Показано, що вони є оригінальними електрофільними системами із ендоциклічним алкенільним та іміноацильним фрагментами, що дозволяє використовувати їх в ролі ефективних субстратів в реакціях утворення нового C–C-зв'язку.

Розроблено новий підхід до регіо- та енантіоселективної карбофункціоналізації 4-трифлуорометилпіримідин-2-онів, який ґрунтується на їх реакціях із C-нуклеофільними реагентами в умовах органокаталітичного, у тому числі і асиметричного органокаталізу.

Розроблено методики синтезу бі- та трициклічних азиридинів із нафтильними та поліарильними замісниками у різних положеннях гетероциклічної системи, які показали більш високу радіохромну чутливість, порівняно з їх раніше відомими аналогами. Вивчення зміни кольору глибоко охолоджених толуольних розчинів азиридинів під дією УФ випромінювання та кількісне дослідження їх фотореакцій у полімерних та рідкокристалічних матрицях показало, що процес їх фотоперетворення має не одностадійний характер. Висунуто та підтверджено гіпотезу, згідно з якою за появу глибокого синього кольору в процесі фотоперетворень відповідає виникнення триплетних бі-радикальних часток, у той час як на другій стадії формуються біполярні іліди:



При детальному вивченні структурної модифікації «4-тіазолідинової матриці» розроблено ефективні регіо- та стереоселективні методи синтезу поліфункціональних 5-ен-4-тіазолідинонів, тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, тіазоло[4,5-*b*]піридинів та споріднених гетеросистем:



У результаті системного дослідження реакції [2+3]-циклоконденсації різноманітних S,N-бінуклеофілів із еквівалентами діелектрофільного синтона [C₂]²⁺ вперше одержано серії нових 4-тіазолідинонів, вивчено їх поведінку в реакціях Кньовенагеля, N-алкілювання, ацилювання та амінолізу, що дозво-

лило синтезувати біологічно активні 2- та 3-заміщені 5-ен-4-тіазолідинони.

Показано, що 5-ен-4-тіазолідинтіони є ефективними гетеродієнами в реакціях [2+4]-циклоприєднання; запропоновано регіо- та діастереоселективні підходи до нових біологічно активних функціональних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу та хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-ону.

Вперше встановлено, що взаємодія 2-тіоксо-4-тіазолідинону та 4-аміно-5*H*-тіазол-2-ону з ариліденпіровиноградними кислотами відбувається як [3+3]-циклоприєднання з утворенням 7-арилтіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-онів та 2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридинів.

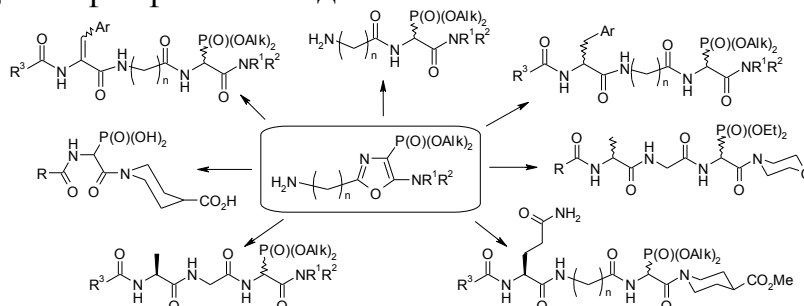
На основі ненасичених азлактонів одержано нові фосфорильовані енаміди, фосфорильовані аналоги азлактонів, фосфоровмісні 2-аза-1,3-дієни, а також фосфонієві іліди та бетаїни, що відкриває широкі можливості для подальшого синтезу різноманітних ациклічних і гетероциклічних фосфорорганічних сполук.

Виявлено унікальну реакційну здатність хлоровмісних азлактонів, що полягає у регіоселективній взаємодії електрофільних центрів дихлорометиленової групи і карбонільного зв'язку з «м'якими» та «жорсткими» нуклеофілами з утворенням поліцентрових інтермедіатів, здатних до нетипових перетворень.

Показано, що доступні похідні 5-меркапто-, 5-аміно- і 5-гідразино-1,3-оксазолів є оригінальними субстратами для створення нових типів потенційних біорегуляторів, в яких оксазолне кільце зберігається або трансформується в інші азольні системи.

Встановлено, що конденсація тетрачлорозаміщених 2-аза-1,3-дієнів з 2-(аміноалкіл)бензімідазолами перебігає як регіоселективне анелювання бензімідазольної системи до семи-, восьми- і дев'ятичленних азагетероциклів з утворенням неописаних похідних триазепіну, триазоніну та триазицину.

Показано, що 1,3-оксазол-4-ілфосфонові кислоти є унікальними реагентами для синтезу нових похідних α -амінофосфонових кислот, фосфорильованих пептидів та фосфонопептидоміметиків:



З'ясована регіоселективність циклізацій 2-арил-1,4-бензохінонів з тіокарбамідом, алкілксантогенатами та похідними димеркаптокарбонових кислот, що відкрило шлях до синтезу похідних 1,3-бензоксатіолу та 1,3-бензодитіолу.

Виявлено можливості використання заміщених арил(гетарил)азидів у реакціях з функціоналізованими СН-кислотами, в тому числі для молекулярного дизайну похідних 1,2,3-триазолу і 1*H*-тетразолу.

Розроблено ефективні методи синтезу етил 1*H*-піразол-3-карбоксилатів, що зробило їх доступними реагентами, в тому числі для одержання гетарил-заміщених 1-арилпіразолів та 1-арил-1,2,3-триазолів.

Як ключові реагенти для формування функціональних азинових циклів запропоновані оригінальні біелектрофільні α -хлороалкілізоціанати та α -хлороалкіліденкарбамати, що дозволило впровадити у практику нові еквіваленти азалільних синтонів та розробити нову схему дизайну частково гідрованих азинових сполук, яка передбачає утворення C–C-зв'язку із використанням різноманітних речовин єнамінового типу.

Виявлено загальний характер реакції 1-хлоробензілізоціанатів із алкоксикарбонілметилепіперазинами (хіноксалінами, морфолінами, бензо[1,4]оксазінами), що відкриває шляхи до оригінальних піразино[1,2-*c*]піримідинів, піримідо[1,6-*a*]хіноксалінів та піримідо[6,1-*c*][1,4]оксазінів чи бензоксазінів.

Знайдено підхід до ізомерних піроло[3,4-*d*]піримідин-2,5-діонів, який полягає у регіоселективному приєднанні нітродетану до 4-трифлуорометилпіримідин-5-карбоксилатів з наступним відновленням нітрогрупи та термічною циклізацією. Регіоселективним гідроціануванням 5,6-незаміщених 4-трифторометилпіримідин-2(1*H*)-онів з наступним метанолізом отриманих карбонітрилів розроблено препаративний варіант синтезу нових трифлуорометильованих аналогів 4,5-дигідрооротової кислоти та її естерів у рацемічній і енантімерно чистій формах.

Розроблено нове покоління гідрофільних основ-носіїв, які селективно абсорбують позаклітинну рідину (ексудат, гній), але не абсорбують внутрішньоклітинну воду і не пересушують здорові тканини. При цьому цитотоксична та місцево подразнювальна дія гідрофільних основ усувається, а терапевтичний ефект лікарських речовин посилюється, що було підтверджено в клінічних умовах. Визначені оптимальні склади основ, що через свою консистенцію та поверхнево-активні властивості придатні для створення мазей, рідин для зовнішнього застосування, пін та супозиторіїв. Обґрунтовано механізми, що дозволяють управляти кінетикою абсорбції води, дифузії гліколів та вивільнення лікарських речовин з основ-носіїв.

При дослідженні водних розчинів іонних і неіонних поверхнево-активних речовин (ПАР) встановлено, що при певних концентраціях та масових співвідношеннях між ПАР та введеними емульгаторами 2 роду (вищі жирні спирти) з їх агрегатів в об'ємі дисперсних систем утворюються просторові сітки. Несферична форма зазначених агрегатів, наявність твердоподібних ділянок і ліофільність сприяють формуванню в об'ємі емульсії коагуляційних структур, що відіграють важливу роль в одержанні основ кремоподібної консистенції та їх фізичній стабілізації. Результати досліджень кремових основ дозволяють управляти їх фізико-хімічними та біофармацевтичними властивостями.

Встановлено вплив структури змішаних розчинників на такі функціональні властивості, як розчинність лікарських речовин, реологічні параметри та фізична стабільність гетерогенних лікарських засобів з рідким дисперсійним середовищем, вивільнення лікарських речовин, ефективність антимікробної консервуючої дії.

Розроблені основи-носії використані для створення лікарських препаратів у формі мазей, кремів, гелів, рідин, супозиторіїв, аерозолів, пін та спреїв. Для розробки нового покоління назальних спреїв з α -адреноміметиками пролонгованої дії обґрунтовано використання тиксотропних гелів на основі сумішей натрію карбоксиметилцелюлози і мікрокристалічної целюлози.

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 високо-селективного 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 відкрило шлях до створення новітніх електронних засобів відображення інформації.

4. На основі системного поєднання методів фармакологічного скринінгу, *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 антибактеріальну, протизапальну, протипухлинну, протитуберкульозну, протівірусну, 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.

Результати наукових досліджень, що виконувались впродовж 1991-2017 років, викладено в 51 монографіях і колективних монографіях, 873 статтях та 27 нормативних документах МОЗ України. За результатами наукових досліджень одержано 159 патентів. Індекс Гірша (Scopus) всіх публікацій, які включені 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. Кількість впроваджень результатів роботи на підприємствах та в установах України, які підтверджені відповідними актами, складає 27.

Десенко С. М.	_____	Лесик Р. Б.	_____
Броварець В. С.	_____	Ляпунов М. О.	_____
Вовк М. В.	_____	Обушак М. Д.	_____
Ліпсон В. В.	_____	Чебанов В. А.	_____