



## ПРЕЗИДІЯ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ НАУК УКРАЇНИ

### ПОСТАНОВА

28.01.2015

м.Київ

№ 11

#### Біоактивні гетероциклічні системи

Заслухавши та обговоривши наукову доповідь завідувача відділу механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України доктора хімічних наук М.В.Вовка «Біоактивні гетероциклічні системи», Президія НАН України відзначає, що в інституті здійснюються важливі фундаментальні та прикладні дослідження, спрямовані на створення нових біологічно активних сполук як базових матеріалів для фармацевтичної та агрохімічної промисловості.

Раціональний дизайн сполук із вираженим комплексом біологічної дії є однією із найактуальніших проблем органічної та медичної хімії. Сучасні тенденції розвитку цієї наукової галузі пов'язані як із пошуком ефективних підходів до цільових синтетичних об'єктів, так і їхнім цілеспрямованим біологічним скринінгом. Нині лідерськими позиціями у технологічному ланцюгу є: пошук біоактивних сполук – біологічний скринінг – передклінічні та клінічні випробовування. Кінцевою метою є розроблення на основі нових біоактивних речовин інноваційних лікарських препаратів, що виробляються провідними зарубіжними фармацевтичними компаніями, які є пануючими на ринках багатьох держав, в тому числі й України. При цьому частка фармацевтичної продукції власного виробництва в нашій державі сягає 25%. Такий показник – вагомий фактор для орієнтації досліджень у цій галузі на імпортозаміщення, тобто на розроблення інноваційних біоактивних систем, зокрема гетероциклічних, вміст яких у валовому виробництві лікарських засобів перевищує 60%. Серед останніх чільне місце належить азотовмісним гетероциклічним сполукам, 10 хемотипів яких, так званих біокорів, є у структурах понад 2000 ліків, що складають близько 30% загальної кількості фармацевтичних препаратів. Такий

факт переконливо засвідчує актуальність, значимість та доцільність проведення в Інституті органічної хімії НАН України досліджень, спрямованих на створення нових методологій одержання гетероциклічних сполук із потужним синтетичним та біологічним потенціалом.

Впродовж останніх років у відділі механізмів органічних реакцій Інституту органічної хімії НАН України розроблена концепція наукового напрямку «Хімія гетероциклічних біоактивних систем», яка включає в себе системний пошук поліфункціональних реагентів для гетероциклізацій, створення синтетичних принципів побудови нових типів функціоналізованих гетероциклічних сполук та молекулярний дизайн, синтез і скринінг азотовмісних гетероциклічних об'єктів.

У рамках виконання поставлених завдань розроблені оригінальні синтетичні підходи до побудови моно- та поліфункціональних похідних азольних, азинових та діазепінових сполук, їх хіральных і конденсованих аналогів як потенційних низькомолекулярних біорегуляторів та попередників для фармацевтичних субстанцій. Започатковані й проведені дослідження з синтезу хіральных блоків для гетероциклічних систем високої оптичної чистоти, в тому числі й аналогів біоактивних сполук.

Отримані фундаментальні знання були скеровані в площину їхньої практичної значимості. З цією метою здійснено спрямований синтез та проведено скринінг декількох груп потенційно біоактивних гетероциклічних сполук. Для низки функціоналізованих піразолів виявлена висока гербіцидна, мембраностабілізуюча та бактерицидна активність, що відкриває перспективи для їх подальшого поглибленого вивчення.

Біоскринінг синтезованих поліфункціональних імідазолів дозволив знайти серед них декілька типів сполук із вираженою протитуберкульозною активністю, яка в 4-6 разів вища, ніж у широкоживаного в терапії туберкульозу препарату «Ізоніазид», що відзначається побічною гепатотоксичною дією. З урахуванням соціальної значимості цього захворювання такі дослідження є особливо актуальними. Спектр біологічної дії функціональних похідних імідазолу поширюється і на їх антиоксидантні властивості. Вивчення антиоксидантної активності *in vivo* в умовах експериментального токсичного гепатиту підтвердило ефективність дії серії 4-імідазолілоцтових кислот, яка перевищує відомий препарат

«Тіотриазолін». Низка гібридних сполук на основі імідазолу та тiazолідину виявила гіпоглікемічну активність, вищу за препарат «Піоглітазон», і вони можуть використовуватися при лікуванні цукрового діабету другого типу.

Розроблено нові хемотипи сполук із класів амідинокумаринів та бензотіазолів із потужним блокувальним ефектом щодо новітньої антиішемічної мішені – рН-чутливих іонних каналів. За допомогою раціонального дизайну із застосуванням комп'ютерного моделювання були синтезовані сполуки із рекордним значенням половинного пригнічення ASIC порівняно з відомими блокаторами (амілорид), які можуть бути використані для створення нового покоління нейропротекторних засобів.

За результатами досліджень з синтезу біоактивних сполук опублікована монографія, 2 розділи в колективних англomовних монографіях, 14 оглядових статей, понад 150 наукових статей, отримано 40 патентів.

Дослідження в галузі біоактивних сполук здійснюються інститутом у тісній співпраці з установами НАН України (інститутами біоорганічної хімії та нафтохімії, фізико-органічної хімії та вуглехімії ім.Л.М.Литвиненка, Фізико-хімічним інститутом ім.О.В.Богатського) та зарубіжними організаціями (Московським державним університетом ім.М.В.Ломоносова, Університетом Якоба (Німеччина), Національним інститутом раку (США).

Разом з тим Президія НАН України зазначає, що в організації досліджень у цій галузі є ряд недоліків та невирішених питань. Інститут недостатньо забезпечений сучасними лабораторними приладами і засобами для проведення біоскринінгу синтезованих сполук. Необхідне більш широке впровадження у науковий процес технологій хімічної інформатики, зокрема зі встановлення взаємозв'язку між структурою та біологічною активністю гетероциклічних сполук.

Президія НАН України постановляє:

1. Доповідь доктора хімічних наук М.В.Вовка «Біоактивні гетероциклічні системи» взяти до відома.

2. Інституту органічної хімії НАН України (член-кореспондент НАН України В.І.Кальченко):

2.1. Згідно з пріоритетними напрямками наукових досліджень інституту зосередити увагу на виконанні таких завдань у галузі синтезу та біологічного скринінгу гетероциклічних сполук, як:

– поглиблення досліджень з синтезу біоактивних сполук для створення соціально значимих лікарських препаратів (лікування ішемічної хвороби, туберкульозу, цукрового діабету);

– впровадження методологій молекулярного дизайну та QSAR моделей у процес створення біоактивних речовин.

2.2. Протягом 2015-2016 рр. забезпечити необхідну координацію робіт за напрямками, зазначеними в п.2.1 цієї постанови, з відповідними організаціями, а саме з: «Фармак», «Дарниця», Борщагівський хімфармзавод, Юрія-фарм, інститутами біоорганічної хімії та нафтохімії, фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України, Фізико-хімічним інститутом ім.О.В.Богатського НАН України та Івано-Франківським національним і Буковинським державним медичними університетами.

3. У 2016 році в рамках проведення XXIV Української конференції з органічної хімії організувати роботу секції з біологічно активних сполук.

4. Контроль за виконанням цієї постанови покласти на Відділення хімії НАН України та Науково-організаційний відділ Президії НАН України.

Президент  
Національної академії наук України  
академік НАН України

**Б.Є.Патон**

В.о.головного вченого секретаря  
Національної академії наук України  
член-кореспондент НАН України

**В.Л.Богданов**