СТВОРЕННЯ ОРГАНІЧНИХ СПОЛУК ДЛЯ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ – ВАЖЛИВОЇ СКЛАДОВОЇ БЕЗПЕКИ ТА ОБОРОНОЗДАТНОСТІ УКРАЇНИ

Робота на здобуття
Національної премії України імені Бориса Патона

Автори

КОМАРОВ ІГОР ВОЛОДИМИРОВИЧ – доктор хімічних наук, професор, директор ННІ високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка

ВОЛОЧНЮК ДМИТРО МИХАЙЛОВИЧ – доктор хімічних наук, професор, завідувач відділу медичної хімії Інституту органічної хімії НАН України

КОЛОТІЛОВ СЕРГІЙ ВОЛОДИМИРОВИЧ – доктор хімічних наук, професор, в. о. заступника директора Інституту фізичної хімії ім. Л.В. Писаржевського НАН України

РЯБУХІН СЕРГІЙ ВІКТОРОВИЧ – доктор хімічних наук, доцент, завідувач кафедри супрамолекулярної хімії ННІ високих технологій Київського національного університету імені Тараса Шевченка

МИХАЙЛЮК ПАВЛО КОСТЯНТИНОВИЧ – доктор хімічних наук, старший дослідник, старший науковий співробітник хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка

ГРИГОРЕНКО ОЛЕКСАНДР ОЛЕГОВИЧ – доктор хімічних наук, доцент, професор кафедри органічної хімії хімічного факультету Київського національного університету імені Тараса Шевченка

МОРОЗ ЮРІЙ СЕРГІЙОВИЧ – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник науково-навчального хіміко-біологічного центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка

ГАВРИЛЕНКО КОСТЯНТИН СЕРГІЙОВИЧ – кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник науково-навчального хіміко-біологічного центру Київського національного університету імені Тараса Шевченка

Мета роботи

«Розвиток фармацевтичної індустрії є одним з важливих чинників забезпечення національної безпеки держави» Постанова Верховної Ради України від 06.10.2011 р. № 3901-VI

У 1970-х на противагу «владі нафти» (oil power), коли міжнародні постачання «чорного золота" стали політичною зброєю, було сформульовано доктрину «влади продовольства» (food power). Із пандемією COVID-19 світ поринув у реальність, яку можна назвати «владою ліків» (medicines power). Олена Саліхова, секретар Національного комітету промислового розвитку, радник першого віце-прем'єр-міністра (2016–2019)

Метою роботи є розробка сучасних підходів до створення нових функціональних органічних сполук, необхідних для вирішення нагальних проблем фармацевтичної та агропромислової галузей, що ґрунтується на втіленні новітніх концепцій молекулярного дизайну на стику органічної та медичної хімії та методів направленого конструювання молекул з заданими властивостями. Стратегія роботи направлена на забезпечення контролю фізико-хімічних характеристик речовин за рахунок варіації структурних особливостей, що є критично важливою умовою одержання бібліотек сполук з передбачуваними властивостями та будівельних блоків для їх генерування – невід’ємних складових сучасного циклу розробки та впровадження нових лікарських засобів.

Цикл розробки лікарського засобу

> 2 млрд доларів США

Ідея → **10–15 років** → **Лікарський засіб**

Відкриття | **Розробка та впровадження**

(Ранні стадії розробки) | ***Фаза I*** | ***Фаза II*** | ***Фаза III***

0 — 5 — 10 — 15

Сучасна інтегрована КДО*

Будівельні блоки **Скринінгові сполуки**

Спеціальні бібліотеки сполук **Віртуальний хімічний простір**

У роботі розроблено наукові засади та впроваджено у вітчизняних НВП*

«Хімічна» частина

Ідентифікація та валідація мішені → Первинний скринінг → Ідентифікація та валідація «хітів» → Оптимізація «хітів» у «лідери» → Оптимізація «лідера» → Доклінічні дослідження

«Біологічна» частина

Молекулярний скринінг

Молекулярне моделювання

Біоаналітичні дослідження

Дослідження на тваринах

*КДО – контрактна дослідницька організація, НВП – науково-виробниче підприємство

Від органічної хімії до створення ліків

«Органічний синтез все ще залишається фактором, що лімітує розробку лікарських засобів»

Blakemore, D.C., Castro, L., Churcher, I. *et al. Nature Chem.* **2018**, *10*, 383–394.

Grygorenko, O. O.; Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V., Judd, D.B. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1196–1237.

Методологія дослідження

Виявлення «білих плям» у хімічному просторі методами хемоінформатики

Вибір хемотипів, розробка синтетичних підходів до *будівельних блоків**, встановлення їх меж застосування

Масштабування синтезу будівельних блоків та реагентів аж до 0,5–1 кг, визначення стабільності

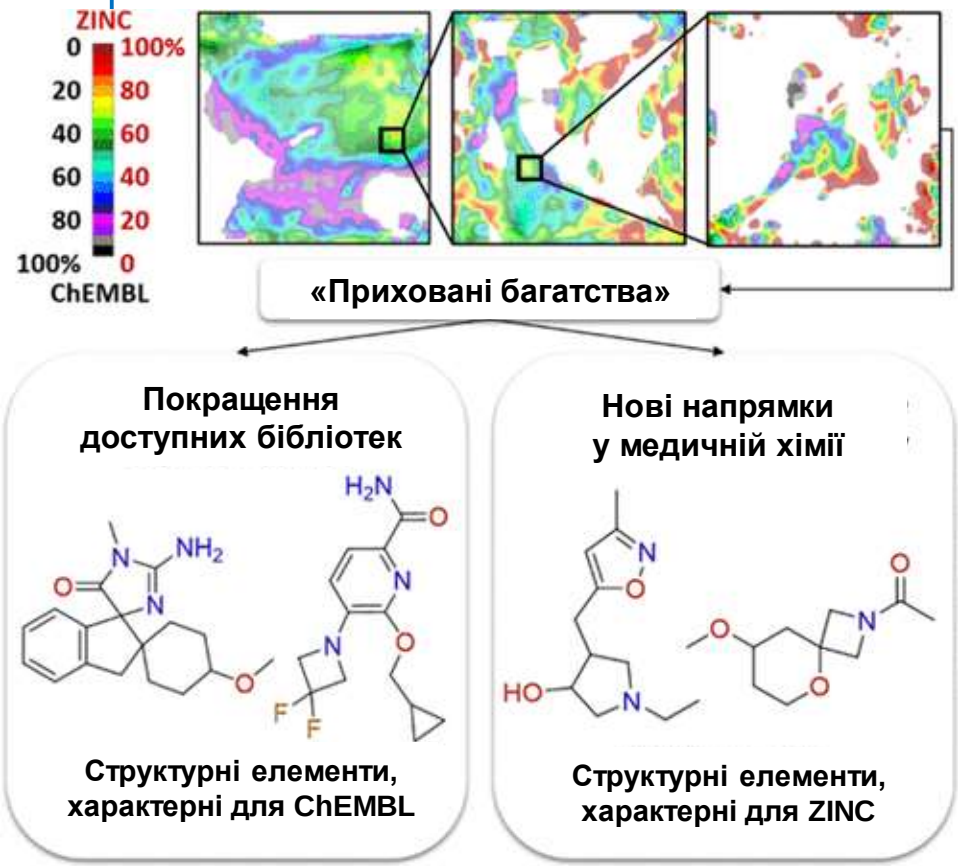
Визначення ключових *фізико-хімічних параметрів* для репрезентативних похідних

Перевірка реакційної здатності одержаних будівельних блоків в умовах *паралельного синтезу*

Створення багатомільярдного синтетично досяжного *віртуального хімічного простору*

***Будівельний блок** – функціональна похідна, що використовується у синтезі для введення в цільову молекулу необхідного структурного фрагменту.

Хемоінформатичний аналіз



На жаль, на сьогодні науковцям недоступна «ідеальна» одномільйонна колекція сполук, критично необхідна для високоефективного скринінгу (50 тис. скафолдів, щонайменше 20 сполук на скафолд), хоча й можна отримати «ідеальний» набір з 500 тис. сполук. Це вказує на наявність значної кількості «білих плям» у доступному хімічному просторі.

Щоб візуалізувати ці «приховані багатства», для ефективної навігації хімічним простором ми вперше застосували розроблений групою проф. Варнека метод топографічних карт. Це дозволило співставити та порівняти доступні на ринку речовини (база даних ZINC) з відомими біологічно активними сполуками (база даних ChEMBL).

Volochnyuk, D. M.; Ryabukhin, S. V.; Moroz, Y. S.; Savych, O.; Chuprina, A. A., Horvath, D., Zabolotna, Y., Varnek, A., Judd, D. B. *Drug Discov. Today*, **2019**, *24*, 390–402

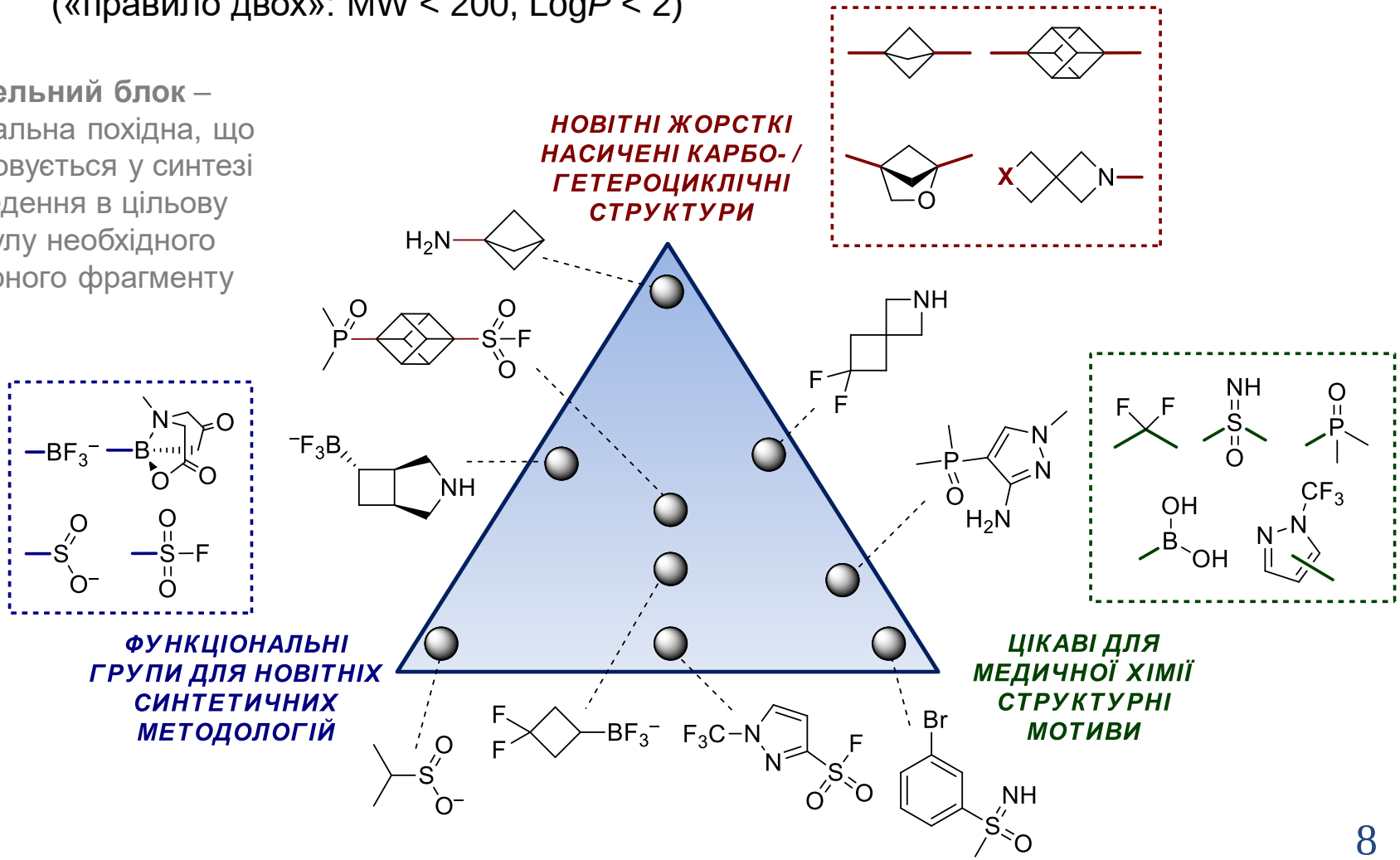
Zabolotna, Y.; Lin, A.; Horvath, D.; Volochnyuk, D. M.; Varnek, A. *J. Chem. Inform. Model.* **2021**, *61*, 1, 179–188

Будівельні блоки для створення ліків: принципи дизайну

Основні принципи:

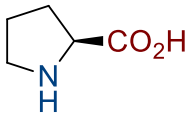
- Використання хоча б одного з наведених на діаграмі типів структурних елементів
- Контроль фізико-хімічних характеристик: низькомолекулярні гідрофільні сполуки («правило двох»: MW < 200, Log*P* < 2)

Будівельний блок – функціональна похідна, що використовується у синтезі для введення в цільову молекулу необхідного структурного фрагменту

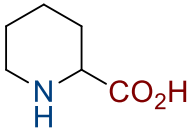


Шляхи створення (бі)циклічних амінокислот, їх похідних та аналогів

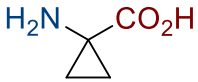
Циклічні амінокислоти – привабливі для пошуку лікарських засобів біфункціональні будівельні блоки, які широко використовуються самою природою



Пролін



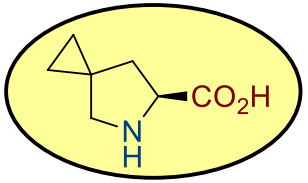
Піпеколінова кислота



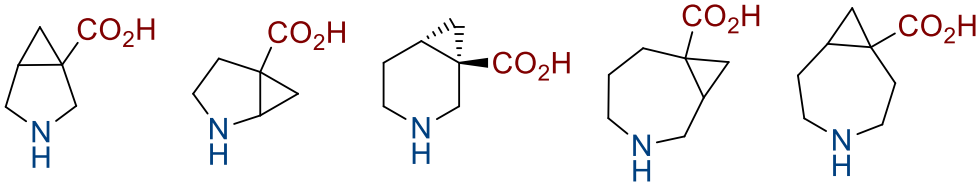
Аміноциклопропан-карбонова кислота

Розроблено шляхи створення багатьох нових (бі)циклічних амінокислот, їх похідних та аналогів

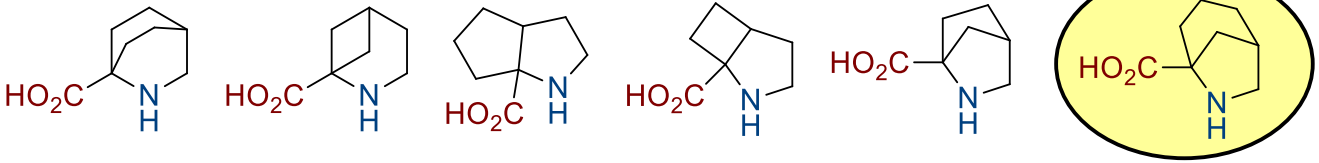
Використано компанією «Гілеад Сайенсес» (США) для створення революційного препарату проти гепатиту С Ледіпасвіру



Стратегія циклопропанування

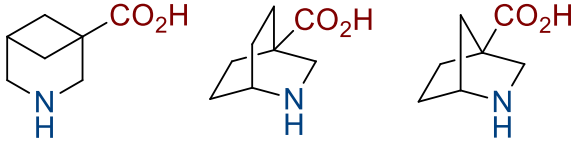


Стратегія на основі реакції Штрекера з внутрішньомолекулярною нуклеофільною циклізацією

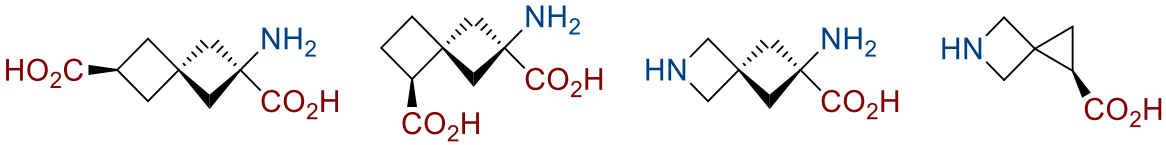


Потужний органокаталізатор асиметричного α-бензилювання альдегідів (відкрито разом з Нобелівським лауреатом 2021 року Б. Лістом)

Стратегія внутрішньомолекулярної диференціації функціональних груп



Стратегія спіроциклізації

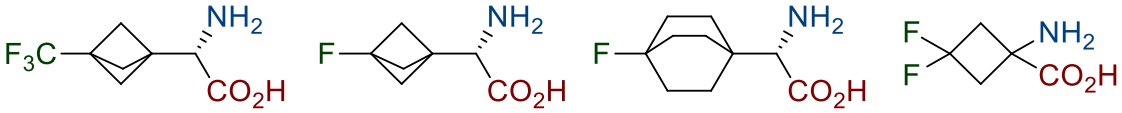


Фторовмісні амінокислоти – мітки для вивчення пептидів методом ^{19}F ЯМР

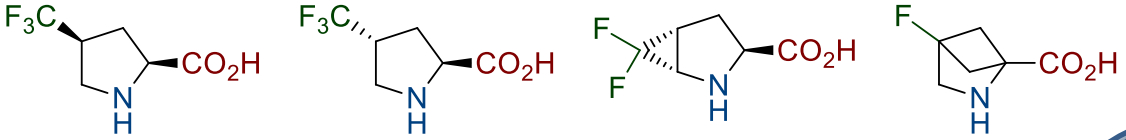
Не лише привабливі будівельні блоки для створення ліків, а й мітки для вивчення структури пептидів методом твердотільного ^{19}F ЯМР

Аналоги природних амінокислот

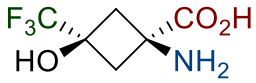
Гідрофобних (валіну, лейцину, ізолейцину тощо)



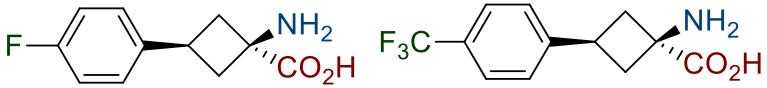
Циклічних (проліну)



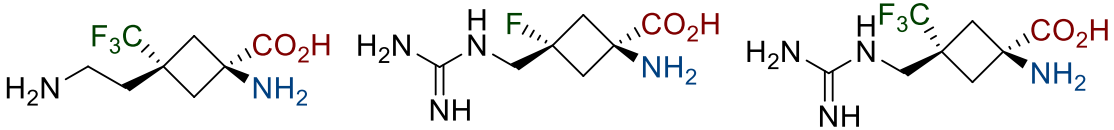
Полярних (серину, треоніну тощо)



Ароматичних (фенілаланіну тощо)



Основних (лізину, аргініну)

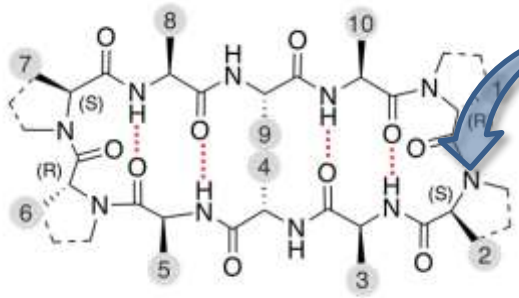


Структура пептидів у мембранах

(на прикладі магаїніну)

Tkachenko, A. N.; Radchenko, D. S.; Mykhailiuk, P. K.; Afonin, S.; Ulrich, A. S.; Komarov, I. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 57, 6504–6507.

Фотоконтрольовані пептиди – дизайн, синтез, доклінічні дослідження

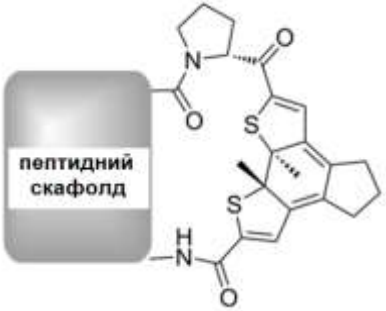


Родоначальний біологічно активний пептид («скафолд»)

Фрагмент, здатний до оборотної фотоізомеризації («фотоперемикач»)

<400 нм

>400 нм



Біологічно активний

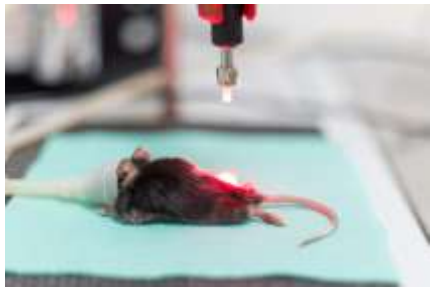
Біологічно неактивний

Введення у хворий організм в неактивному стані

lumobiotics

Ліцензовано патент, доклінічні дослідження двох сполук-«лідерів» (рак печінки)

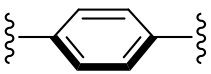
Активація світлом, терапевтичний ефект



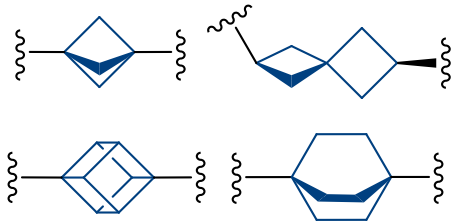
Komarov, I. V.; Babii, O.; Mykhailiuk, P. K.; Afonin, S.; Ulrich, A. S. Eur. Pat. 2958934, **2015**

Будівельні блоки для біоізостерних замін: приклад бензену

> 50 ліків



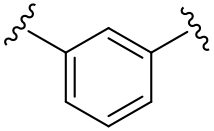
пара-дизаміщений бензен



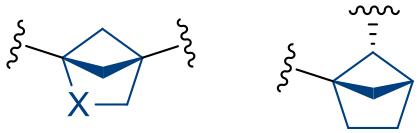
Аналог сульфаніламіду

*Аналог ПГБК**

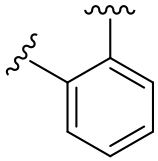
Mykhailiuk, P. K. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 2839–2849 (*огляд*)



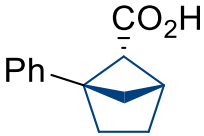
мета-дизаміщений бензен



міметики бензену
X = CH_2, O



орто-дизаміщений бензен



Levterov, V. V.; Panasyuk, Y.; Pivnytska, V. O.; Mykhailiuk, P. K. *Angew, Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7161–7167

*ПГБК – *п*-гідроксибензойна кислота

Різноманіття будівельних блоків для потреб медичної хімії

10^2–10^3 сполук
мг кількості

Бібліотеки сполук для потреб медичної хімії

Обмежений набір реакцій,

сумісних з умовами паралельного синтезу

Будівельні блоки для потреб медичної хімії

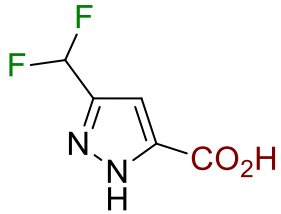
Світова колекція будівельних блоків

Потрібно синтезувати

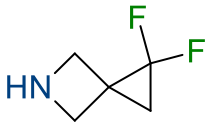
Доступні

В результаті впровадження результатів даної роботи понад 75 тис. будівельних блоків для потреб медичної хімії, які раніше науковцям потрібно було синтезувати, стали доступними

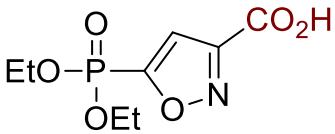
Окремі приклади розроблених будівельних блоків



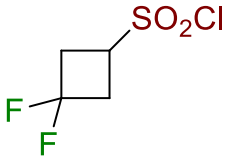
Angew. Chem. Int. Ed. **2015**



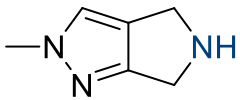
Adv. Synth. Catal. **2017**



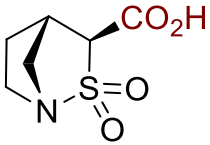
Org. Biomol. Chem. **2018**



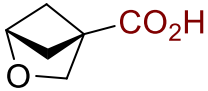
Synthesis **2018**



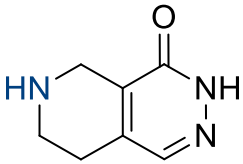
Tetrahedron Lett. **2015**



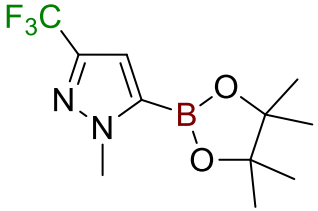
Eur. J. Org. Chem. **2020**



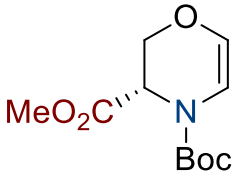
Angew. Chem. Int. Ed. **2020**



Tetrahedron **2013**



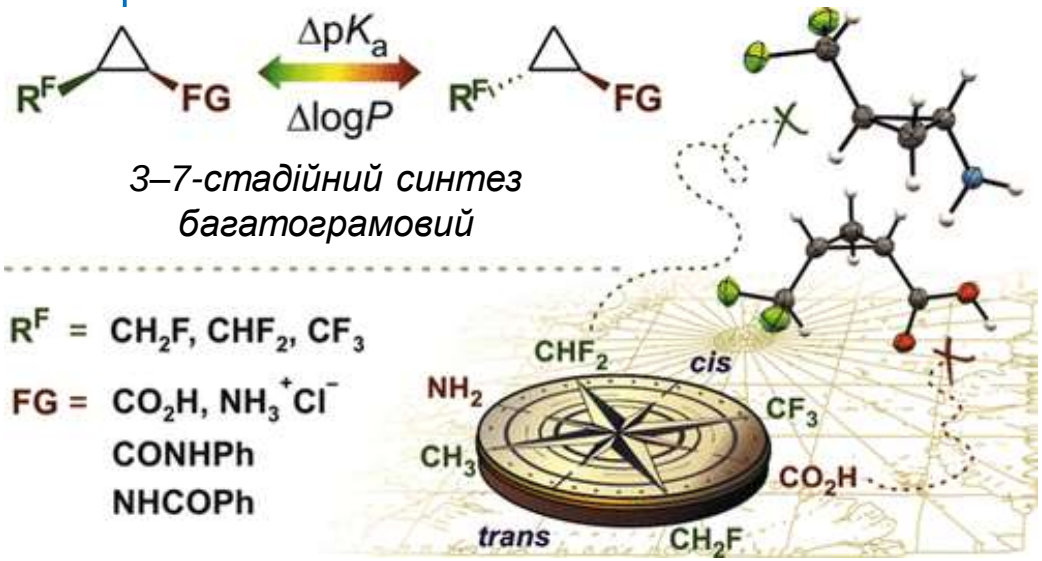
Org. Proc. Res. Dev. **2020**

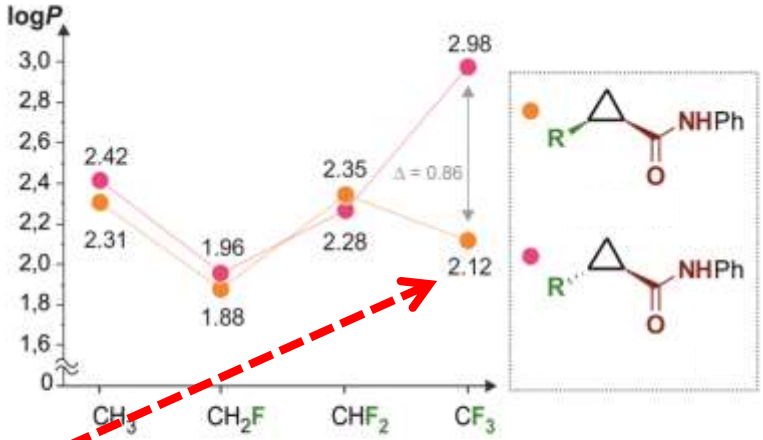


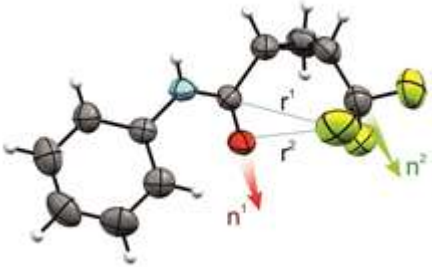
Adv. Synth. Catal. **2020**

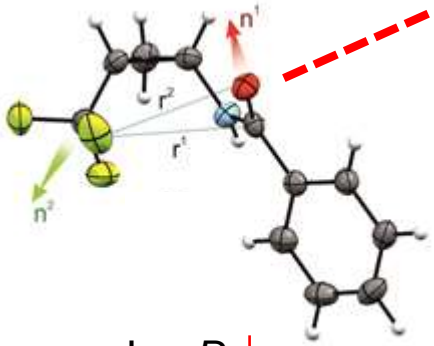
Вплив структурних модифікацій на ключові фізико-хімічні параметри

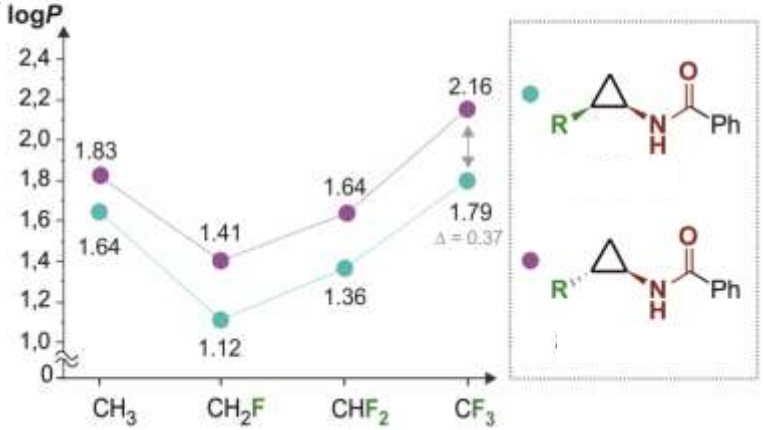
Вимірювання pK_a, Log$P$, водорозчинності, метаболічної стабільності тощо







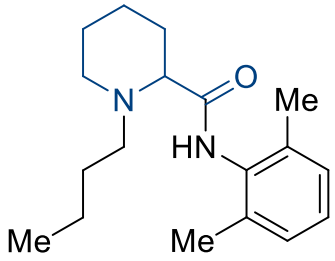




Дипольний момент ↑ ⟶ Log$P$ ↓

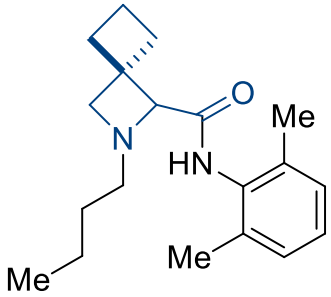
Chernykh, A. V.; Olifir, O. S.; Kuchkovska, Y. O.; Volochnyuk, D. M.; Yarmolchuk, V. S.; Grygorenko, O. O. J. Org. Chem. **2020**, *85*, 19, 12692–12702

Приклади модифікації відомих засобів

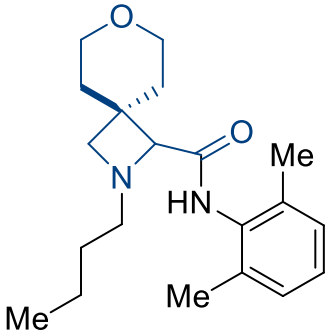


Бупівакаїн

Місцевий анестетик

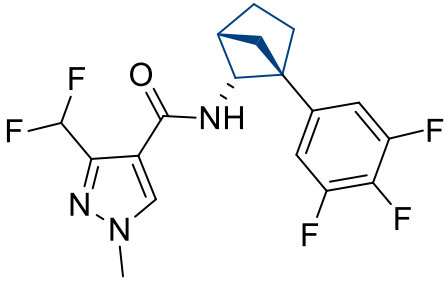


Більш активний аналог



Нетоксичний аналог

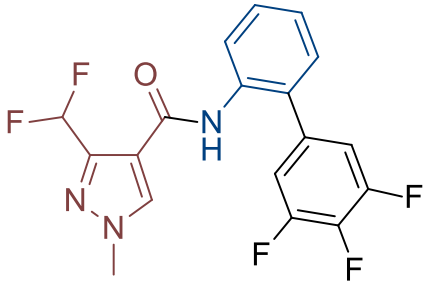
Kirichok, A. A.; Shton, I.; Kliachyna, M.; Pishel, I.; Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 8865–8869



активність проти
Fusarium oxysporum
як у референсного
препарату

Біоізостерна
заміна
циклу

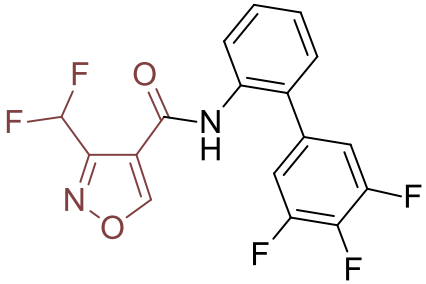
розчинність



Флуксапіроксад
фунгіцид

Біоізостерна
заміна
циклу

патентна
чистота



активність проти
Fusarium oxysporum
Aspergillus ustus
краща ніж у
референсного
препарату

Denisenko, A.; Garbuz, P.; Shishkina, S. V.; Voloshchuk, N. M.; Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 20515–20521
Khutorianskyi, A.; Chalyk, B.; Borysko, P.; Kondratiuk, A.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 3935–3940

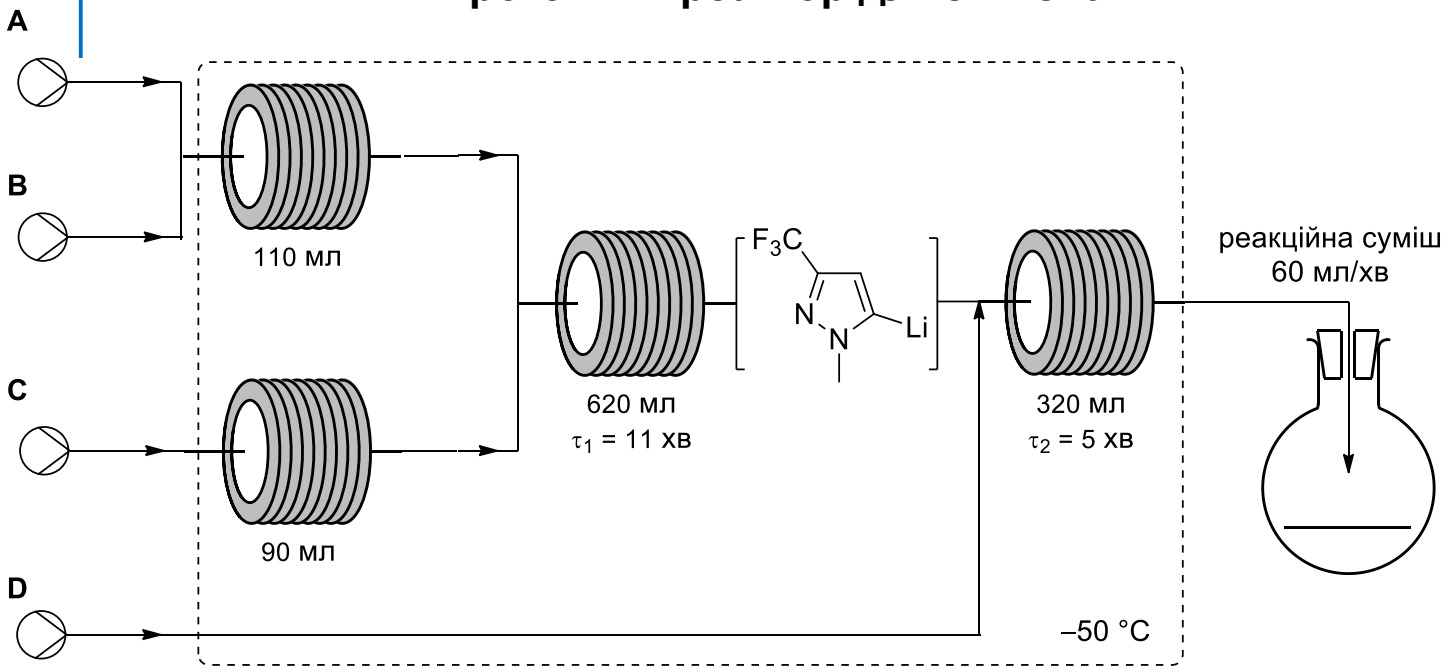
Апаратне оформлення

Разом з індустріальними партнерами ТОВ «РІВА-СТАЛЬ» та ТОВ «НВП «УкрОргСинтез» було **розроблено та впроваджено** у серійне виробництво:

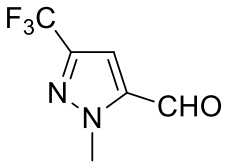
- реактори високого тиску серій РВД-1, РВД-2 та РВД-3 (для безпечної роботи з техногенними газами – H_2, CO, NH_3 та інші)
- реактори високого тиску для роботи з агресивними реагентами зі сплаву Hastelloy, серія РВД-Н
- Проточні реактори для роботи з легкозаймистими металорганічними сполуками UOSlab® Flow Reactor 1000 та UOSlab® Flow Reactor LI3.620/320
- проточний реактор для генерування «сухого» розчину CH_2N_2 у органічній фазі UOSlab® Flow Reactor D1000
- проточний реактор для фотохімічних перетворень у рідинній фазі з можливістю використання газів як реагентів – UOSlab® Flow Reactor UF365/450

Апаратне оформлення

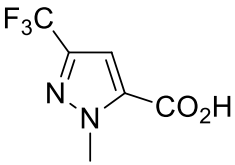
Проточний реактор для літіювання



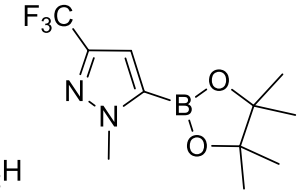
A – 2,5 M *n*-BuLi у гексані, 3,8 мл/хв
B – ТГФ, 23,3 мл/хв
C – 0,33 M 1-метил-3-трифторометилпіразол у ТГФ, 27,1 мл/хв
D – додатковий реагент



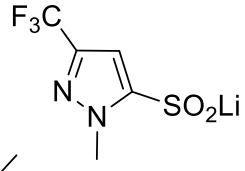
74%
71 г/год



78%
82 г/год



57%
85 г/год



78%
93 г/год

- Перша стаття від України у *Org. Proc. Res. Dev.*
- Відзначено у *Synfacts* **2021**, 17, 0141
- Впроваджено на **ПАТ «ФАРМАК»**

Tairov, M. A.; Levchenko, V.; Stadniy, I. A.; Dmytriv, Y. V.; Dehtiarov, S. O.; Kibalnyi, M. O.; Melnyk, A. V.; Veselovych, S. Y.; Borodulin, Y. V.; Kolotilov, S. V.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M. *Org. Proc. Res. Dev.*, **2020**, *24*, 2619–2632

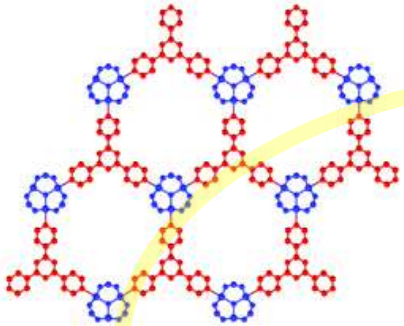
Пористі координаційні полімери як каталізатори і сорбенти нового покоління

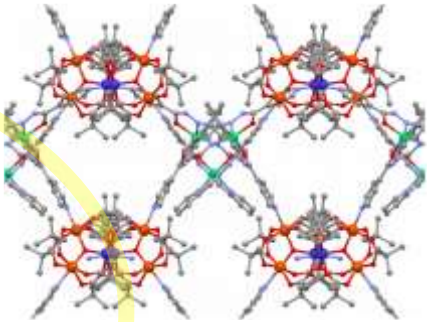
Розташування каталітично-активного центру в порах: прояв розміроселективності каталізатора

Sotnik, S. A.; Polunin, R. A.; Kiskin, M. A.; Kirillov, A. M.; Dorofeeva, V. N; Gavrilenko, K. S.; Eremenko, I. L.; Novotortsev, V. M.; Kolotilov, S. V.
Inorg. Chem., **2015**, 54, 5169–5181

Включення редокс-активного фрагмента у склад координаційного полімеру: створення електрокаталізатора

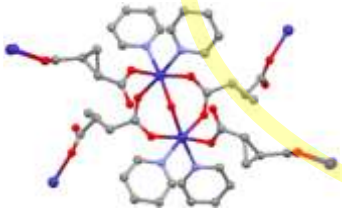
Lytvynenko, A. S.; Kolotilov, S. V.; Kiskin, M. A.; Cador, O.; Golhen, S.; Aleksandrov, G. G.; Mishura, A. M.; Titov, V. E.; Ouahab, L.; Eremenko, I. L.; Novotortsev, V. M.
Inorg. Chem., **2014**, 53, 4970–4979

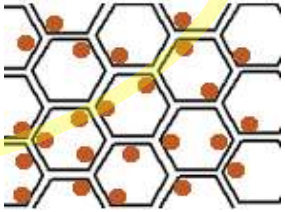




Матеріали для гетерогенно-каталітичних процесів та сорбенти для розділення органічних сполук

Впроваджено на ДП «Катек»





Координаційні полімери на основі хіральних лігандів – сорбенти для розділення енантіомерів спиртів

Satska, Y. A.; Mikhalyova, E. A.; Chernenko, Z. V. Kolotilov, S. V.; Zeller, M.; Komarov, I. V.; Tymtsunik, A. V.; Tolmachev, A.; Gavrilenko, K. S.; Addison, A. W.
RSC Adv., **2016**, 6, 93707–93714

Впроваджено на ДП «Катек»

Наночастинки металів на пористих носіях – активні каталізатори реакцій гідрування органічних сполук

Asaula, V. M.; Lytvynenko, A. S.; Mishura, A. M.; Gavrilenko, K. S.; Ryabukhin, S. V.; Volochnyuk, D. M.; Kolotilov, S. V.
Inorg. Chem. Comm, **2020**, 121, 108203.

Впроваджено на НВП «Укроргсинтез»

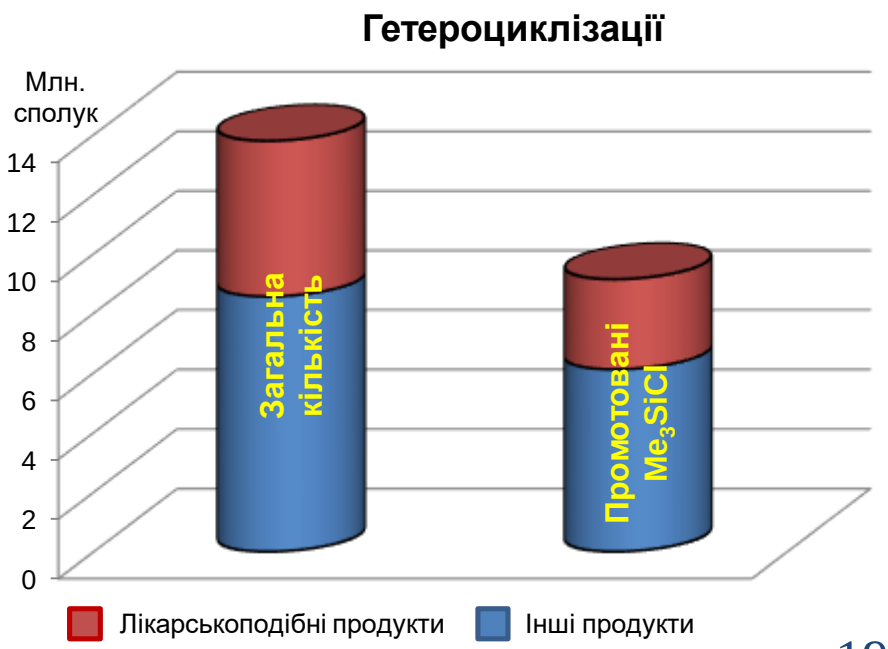
Розробка реагентів та методів для комбінаторної хімії

Сучасні критерії щодо реагентів у комбінаторній хімії

- висока стабільність на повітрі;
- комерційна доступність та низька ціна;
- широкий спектр застосування;
- можливість змішування з органічними розчинниками;
- висока активність за нормальних умов та можливість
- використання при підвищених температурах;
- прості та ефективні синтетичні процедури використання;
- високі селективність, ступінь перетворення та вихід;
- прості методики очищення.

Me_3SiCl: 19 реакцій, **8 254 341** сполук у синтетично досяжному хімічному просторі, серед них **3 024 637** лікарськоподібних сполук

№	Тип реакції	Кількість протоколів	Кількість сполук у синтетично досяжному хім. просторі	Кількість лікарськоподібних сполук у цьому хімічному просторі
1	Ацилювання	19	12 546 028	5 876 478
2	Алкілювання	12	15 836 024	7 214 915
3	Арилювання	7	2 816 465	774 360
4	Аміно-метилювання	3	1 289 305	325 092
5	Розкриття епоксидів	4	248 447	97 328
6	Відновлювне амінування	4	558 761	294 334
7	Гетероциклізації	34	14 673 181	6 113 673



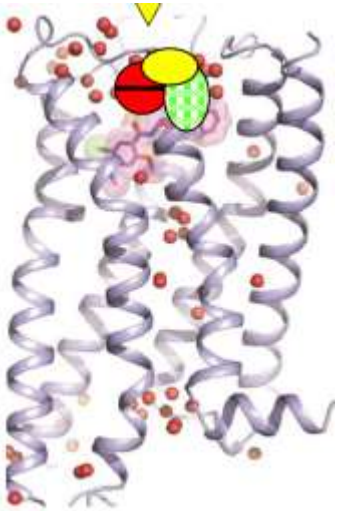
Дані згідно публікації: Ryabukhin S. V. et al. *Chem. Today*, **2007**, *25*, 58–59

Надвеликі синтетично доступні простори – джерела біологічно активних сполук

“REAL Database”

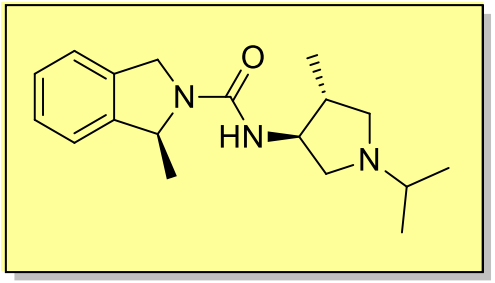
близько 1 млрд. молекул

Молекулярний докінг
138 мільйонів молекул
10^{14} комплексів білок-ліганд
1 молекула/сек
1500 ядер (комп’ютерний кластер)
1,2 днів розрахункового часу



Синтез
589 сполук
93% успішність

Біологічне тестування
549 сполук



Селективний агоніст дофамінових рецепторів D_4

D_4 = **0,18 нМ**

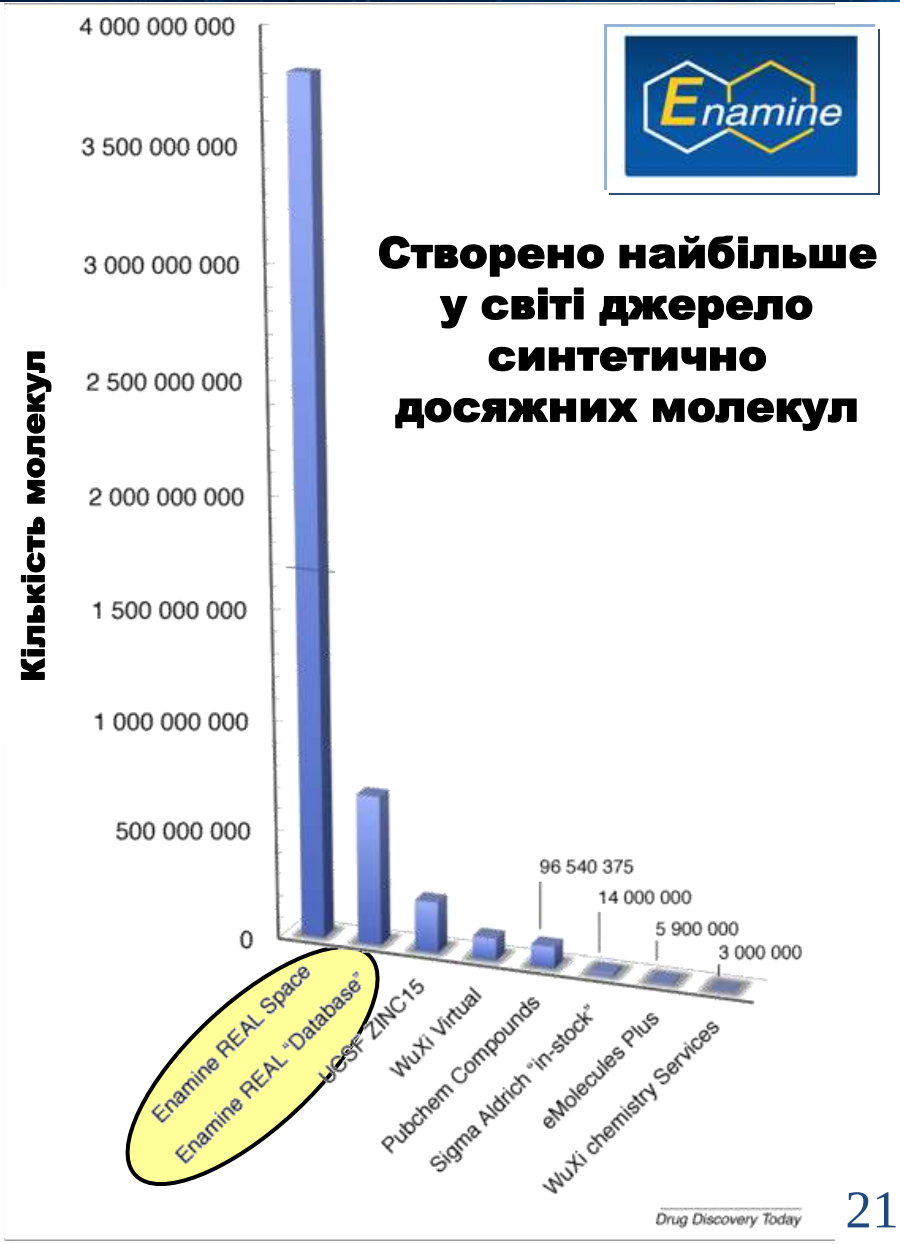
D_2 > 10000 нМ

D_3 > 10000 нМ

Lyu, J.; Wang, S.; Balius, T. E.; Singh, I.; Levit, A.; Moroz, Y. S.; O’Meara, M. J.; Che, T.; Algaa, E.; Tolmachova, K.; Tolmachev, A. A.; Shoichet, B. K.; Roth, B. L.; Irwin, J. J. *Nature* **2019**, *566*, 224–229

Впровадження результатів у розробку унікальних продуктів та сервісів

- **Сполуки для скринінгу** (близько 3 млн.), найбільша комерційна колекція у світі
- **Будівельні блоки** (близько 250 тис.), найбільша пропозиція зі складу (понад 50% всіх продуктів такого типу у світі)
- Унікальні **технології синтезу**
- Унікальна платформа для **паралельного синтезу**
- Унікальні на світовому ринку продукти **REAL Database** та **REAL Space** – синтетично досяжні віртуальні хімічні простори
- Щорічний експорт продукції та послуг на понад **2,2 млрд. грн**.



Hoffmann, T.; Gastreich, M.
Drug Discov. Today **2019**, *24*, 1148–1156

Результат впровадження результатів роботи: гідне місце України у світовій розробці ліків

Українські компанії галузі, зокрема, ТОВ «НВП «ЄНАМІН» – ключовий промисловий партнер авторів роботи – у світовій пресі

IN THE PIPELINE
Блог д-ра Дерека Лоу, відомого фахівця світової фармацевтичної галузі
www.science.org/blogs/pipeline

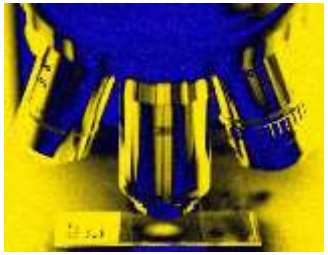
Are Medicinal Chemists Taking It Too Easy?
«That really has been a change over my career. There are just so many more neat little functionalized compounds available now; it's become an entire business of its own … you even have setups such as ***Enamine's REAL*** compound set, which is a virtual-but-easily-made collection via mixing and matching their available building blocks»

Synthetic Change Is Still Coming
«The catalogs are full of synthetic building blocks with easily coupled functional groups… and ***Enamine*** has taken this to the point of having very large collections of these, with an offer to synthesize any of the combinations thereof on demand… more and more of synthetic organic chemistry becomes a ***Lego-like exercise*** in sticking pieces together»

Унікальне місце України у розробці лікарських засобів на світовому рівні стала зрозумілою після повномасштабного російського вторгнення

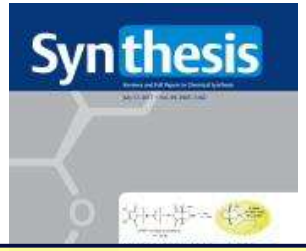
Endpoint News
For biotech, Russian invasion of Ukraine threatens to upend a slew of early-stage R&D projects
https://endpts.com/russias-invasion-of-ukraine-threatens-to-upend-a-slew-of-early-stage-rd-projects/

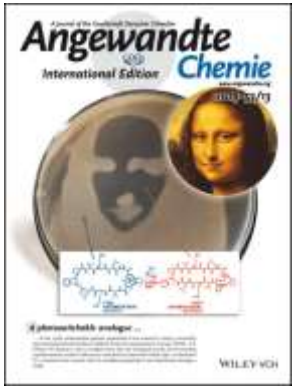
Bloomberg
Ukraine War Hobbles Covid-Pill Project in Lab Near Front Lines
https://www.bloomberg.com/news/articles/2022-03-10/putin-s-war-hobbles-work-on-covid-pill-in-lab-near-front-lines



The Wall Street Journal
Ukraine's World-Class Drug-Molecule Industry Imperiled by Russia Invasion
https://www.wsj.com/articles/ukraines-world-class-drug-molecule-industry-imperiled-by-russia-invasion-11647784800

Наукометричні показники роботи





- **8** розділів міжнародних монографій та **1** – вітчизняної
- **7** підручників та навчальних посібників
- **501** наукова стаття
- **26** вітчизняних та **2** міжнародних патенти
- **<u>Індекс Гірша</u>**: *Scopus* – **46**, *WoS* – **45**, *Google Scholar* – **48**
- **<u>Кількість цитувань</u>**: *Scopus* – **9835**, *WoS* – **9378**, *Google Scholar* – **10950**

Висновки

1. Запропоновано загальну стратегію дизайну та на її основі розроблено шляхи створення надвеликих бібліотек хімічних сполук для фармацевтичної галузі, яка є невід'ємною складовою безпеки та обороноздатності України. Ключовими етапами досягнення цієї мети є теоретичний аналіз хімічного простору і виявлення у ньому незаповнених або мало представлених ділянок, розробка ефективних синтетичних підходів для отримання проміжних і кінцевих хімічних сполук та процедур паралельного синтезу з використанням таких похідних для заповнення вищезгаданих ділянок реально існуючими хімічними сполуками. Створені таким чином бібліотеки сполук для пошуку лікарських препаратів є критично важливими для розвитку сучасної медицини.

2. Розроблено нові методи хімічної, каталітичної, фотохімічної активації органічних сполук, модифікації з використанням елементоорганічних реагентів, що забезпечують можливість регулювання біологічних властивостей речовин, введення функціональних груп на основі атомів фтору, фосфору, сірки тощо, конформаційного обмеження та sp^3-збагачення. Розроблені підходи адаптовано до багатограмових масштабів; вперше в Україні розроблено протоколи безпечної роботи з низкою агресивних та нестабільних реагентів, що дало поштовх до створення вітчизняного виробництва хімічних реакторів високого тиску, фотохімічних реакторів та іншого лабораторного обладнання.

3. На основі дослідження конформаційно обмежених сполук – синтетичних пептидів з штучними амінокислотами – встановлено особливості поведінки систем, важливих для фундаментального вивчення взаємодії лікарських засобів з біологічними системами в організмі та для розробки нових лікарських препаратів. Отримано пептиди з протираковою та антимікробною активністю, здатні змінювати свою біологічну дію при опроміненні, що стало основою розробки протиракових засобів нового покоління, які наразі проходять доклінічні випробування. Пріоритет у цій галузі підтверджено двома міжнародними патентами та патентом України.

Висновки

4. Ефективність запропонованої у роботі стратегії створення бібліотек сполук для фармацевтичної та агрохімічної промисловості успішно підтверджено ідентифікацією біологічно активних речовин з високою активністю щодо низки біологічних мішеней, що важко здійснити іншими методами. Ілюстрацією перспективності розроблених будівельних блоків є створення на основі одного з них компанією «Гілеад Сайенсес» препарату проти гепатиту С Ледіпасвіру, поява нових ефективних шляхів одержання вже відомих агрохімічних засобів, зокрема, Біксафен («Байєр»), Седаксан («Сингента»), Флуксапіроксад («БАСФ») та Ізопіразам («Сингента»), а також аналогів Флуксапіроксаду та Боскаліду.

5. На основі нового класу сполук – пористих координаційних полімерів – створено нові каталізатори і електрокаталізатори органічних процесів конденсації, дегалогенування, які характеризуються високою активністю у поєднанні з селективністю. Запропоновано нові хіральні сорбенти для хроматографічного розділення оптично активних сполук, що має важливе значення для одержання нових речовин для перших етапів створення лікарських препаратів і засобів для агрохімії.

6. Результати роботи впроваджено на вітчизняних підприємствах ТОВ «НВП «Укроргсинтез», ТОВ «НВП «Єнамін», ТОВ «Ріва-Сталь», Державному підприємстві «Катек», що дозволило створити в Україні близько 2000 робочих місць, на яких працюють більш ніж 120 кандидатів та 20 докторів наук, що є запорукою припинення відтоку кадрів, при цьому активність компаній значно сприяє євроінтеграційному напряму України. Продукція та сервіси перелічених компаній використовуються фармацевтичними компаніями в Україні (зокрема, ПАТ «Фармак») та в державах-союзниках по всьому світу. Проведені дослідження стали основою створення ряду нових курсів, які викладаються в Київському національному університеті імені Тараса Шевченка. Одержані результати високо оцінені міжнародною науковою спільнотою, що підтверджується їх публікацією у рейтингових журналах *Nature*, *Science*, *Angewandte Chemie*, *Journal of American Chemical Society*, *Chemical Science*, *Chemical Reviews* тощо, а також високим рівнем цитування відповідних статей. Нарешті, створені у роботі наукові засади стали підґрунтям для **побудови в Україні «хімічної» частини повного замкненого циклу розробки інноваційних лікарських засобів, наявність якого є критично важливою для безпеки та обороноздатності держави**, а також суттєво збільшує її експортний потенціал.