

# Національна академія наук України

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

## РЕФЕРАТ РОБОТИ

### ВИСОКОСЕЛЕКТИВНЕ КОНСТРУЮВАННЯ БІОАКТИВНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ СИСТЕМ

#### 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. БРОВАРЕЦЬ Володимир Сергійович** – доктор хімічних наук, професор, заступник директора Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії Національної академії наук України.

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

**5. 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».

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

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

**Актуальність роботи.** Органічний синтез відіграє ключове значення у створенні інноваційних лікарських засобів. Впродовж ХХ сторіччя аж до його останнього десятиріччя органічна хімія за темпами синтезу нових біологічно активних сполук значно випереджала можливості фармакології щодо оцінки їхньої активності. Лімітуючою стадією у виявленні активних фармацевтичних субстанцій тривалий час залишався скринінг, причому біологічні випробування проводились головним чином в експериментах *in vivo*, що вимагало значних кількостей сполук і не потребувало їх хімічної різноманітності. Прогрес у природничих науках вніс кардинальні зміни у процес відбору потенційних кандидатів у лікарські засоби і у 90-х роках можливості скринінгу стали домінуючими. Виникла нагальна необхідність у високопродуктивному синтезі для забезпечення розмаїття сполук під задачі фармакології, що зумовило революційні зміни у створенні лікарських засобів.

Наявний на сьогодні хімічний простір включає понад 100 млн органічних сполук, які, в основному, відносяться до обмеженого набору класів та типів. У той же час, сучасні тенденції у створенні інноваційних ліків вимагають впровадження оригінальних та високоефективних синтетичних підходів для рівномірного та полівекторного заповнення хімічного простору як первинного джерела лікоподібних структур. Тому з'явилися нові стратегії хімічного синтезу – комбінаторна хімія, медично та біологічно орієнтований синтез, хімія молекулярного різноманіття. Набули поширення альтернативні способи активації хімічних процесів – ультразвуковий, мікрохвильовий, фото- та механохімічний; зріс інтерес до багатокомпонентних реакцій.

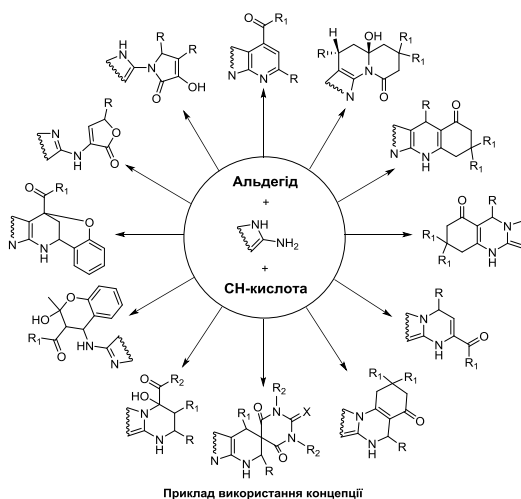
Найбільшою мірою ці інновації позначилися на хімії гетероциклічних сполук як основного «постачальника» лікоподібних молекул (близько 80 % сучасних ліків містять у своїй структурі гетероциклічні фрагменти), що обумовлює жорсткі вимоги як до самих біоактивних молекул, так і до методів їх одержання. Зокрема, необхідними стали патентоспроможні речовини з певними фізико-хімічними властивостями, високим рівнем специфічної дії у поєднанні з низькою токсичністю. У свою чергу, способи їх синтезу повинні забезпечувати розмаїття молекулярної архітекtonіки, високу селективність (хемо-, регіо- і стерео-) та атомну ефективність, бути екологічно та економічно обґрунтованими. Проте одночасне виконання зазначених вимог є доволі складним завданням, тому дослідження, спрямовані на досягнення певного балансу між ними, є актуальними.

**Головною метою поданої роботи** є розроблення та розвиток сучасних високоселективних методів конструювання структурно різноманітних функціональних гетероциклічних систем з потужним синтетичним і фармакологічним потенціалом.

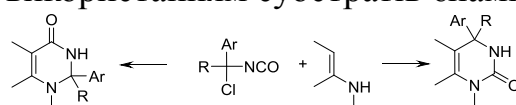
**Наукова новизна роботи:**

✓ суттєво розвинуто синтетичні можливості хімії гетероциклічних сполук у напрямках пошуку: принципово нових методів синтезу та органічних реакцій; зручних та доступних реагентів і каталізаторів; кореляцій структура-властивості; шляхів цілеспрямованого конструювання лікоподібних молекул;

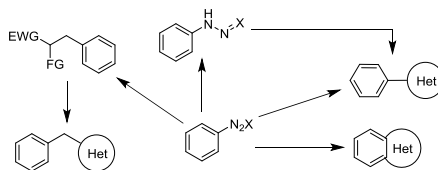
✓ запропоновано нову концепцію керування хемо- та регіоспрямованістю реакцій гетероциклізацій:



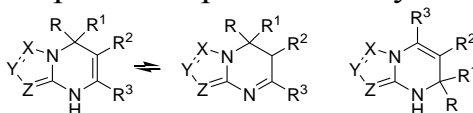
✓ розроблено принципово нову методологію синтезу частково гідрованих азинових сполук із використанням субстратів єнамінового типу:



✓ у практику органічного синтезу впроваджено методи конструювання гетеросистем у нових варіантах високоселективних реакцій виходячи з арендіазонієвих солей:



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



✓ збільшено можливості заповнення важкодоступних сегментів хімічного простору з метою забезпечення різноманіття органічних сполук.

Відкрито 14 нових органічних реакцій:

- гетероциклізація 5-амінопіразолів, циклічних 1,3-дикетонів та альдегідів з утворенням нового класу гетероциклічних сполук – піразоло[4,3-с]-хінолізин-9-онів, що є аналогами природних алкалоїдів;

- багатокомпонентна реакція  $\alpha,\beta$ -ненасичених кетонів, карбонільних сполук та аміаку, що приводить до заміщених 1,2,5,6-тетрагідропіримідинів та 1,5,9-триазаспіро[5.5]ундец-1-енів;

- реакція «доміно»-типу, що веде до утворення триазолопіримідобензопіранових систем безпосередньою взаємодією 3-аміно-1,2,4-триазолів з *o*-гідроксиацетофеноном та двома молями ароматичного альдегіду;

- псевдочотирикомпонентна реакція 3-аміно-1,2,4-триазолів, альдегідів та піровиноградної кислоти з одержанням 7-(4*H*-1,2,4-триазол-3-іламіно)-4,5,6,7-тетрагідро-[1,2,4]триазоло[1,5-*a*]піримідин-7-карбонових кислот;

- псевдочотирикомпонентна реакція аміноазолів, циклогексан-1,3-діонів та гліоксалу з утворенням нової індоло[1,2-*c*]азоло[1,5-*a*]хіназолін-8,10-діонової системи;

- сигматропне перегрупування, що супроводжує перетворення 2'-бензоїл-2-оксогексагідропіро[індолін-3,3'-піролізин]-1'-карбонових кислот в 3-[5-арил-2,3-дигідро-1*H*-піролізин-6-іл]індолін-2-они;

- синтез частково гідрогенізованих 1,2,4-триазоло[5,1-*b*]хіназолінів алкілюванням 4,7-дигідро-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідинів  $\alpha,\beta$ -ненасиченими кетонами та їх похідними;

- перегрупування 5,7-діарилдигідротриазоло[1,5-*a*]піримідинів в умовах реакції Вільсмайера-Хаака з розкриттям піримідинового кільця і рециклізацією;

- реакція селективної циклоконденсації дезактивованих енамінів, їх енольних та тіольних аналогів із  $\alpha$ -хлороалкілізоціанатами та структурно спорідненими похідними;

- доміно-реакція Кньювенагеля-гетеро-Дільса-Альдера 4-тіазолідинтіонів і дієнофільних альдегідів, яка відкриває синтетичні шляхи до оригінальних ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазолів та хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів;

- синтез 3-заміщених ізокумаринів та 3,4-дигідроізокумаринів на основі інтрамолекулярної циклізації при арилюванні ненасичених сполук *орто*-алкоксикарбоніларендіазоній бромідами;

- розкриття тетразольного циклу при дії N-нуклеофілів, що відкрило зручний синтетичний підхід до заміщених тієно[2,3-*d*]піримідинів;

- одностадійне конструювання 1,2,4-триазолів рециклізацією при взаємодії алкіл хлоро(2-арилгідразиніліден)етаноатів з тіазолідин-2,4-діоном;

- доміно-реакція 3-(фурил)аліламінів з ангідридами  $\alpha,\beta$ -ненасичених карбонових кислот, що включає N-ацилювання, інтрамолекулярний дієновий синтез та ароматизацію з формуванням фуро[2,3-*f*]ізоіндолів.

**Зміст роботи.** Вперше вивчено циклоконденсації  $\alpha,\beta$ -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  $\alpha,\beta$ -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 зміни температури, кислотності середовища, типу каталітичної системи або структури реагентів керувати напрямком взаємодій, селективно отримуючи у реакціях однакових вихідних хемотипів до п'яти різних гетероциклічних систем. Зокрема, зазначені багатокомпонентні взаємодії цільовим чином спрямовуються у наступних основних напрямках:

✓ з боку аміноазольної компоненти:

- за участю екзоциклічної аміногрупи та СН-групи з утворенням піридинового циклу;

- за участю екзо- та ендоциклічних аміногруп з утворенням піримідинового фрагмента;
- за участю тільки екзоциклічної аміногрупи з утворенням похідних піролону, фуранону, хроману або акридиндіону;
- за участю лише СН-групи з утворенням похідних ксантенону;
  - ✓ з боку  $\alpha$ -карбонільної СН-кислоти:
- за участю метиленактивного центра та карбонільної групи з утворенням піридинового або піримідинового циклу;
- за участю метиленактивного центра та карбоксильної групи з утворенням похідних піролону або фуранону;
- за участю тільки метиленактивного центра з утворенням спіро-гетероциклів;
- за участю метиленактивного центра та карбонільної групи з розкриттям дикетонного фрагмента, перегрупуванням та утворенням хінолізинів;
  - ✓ з боку альдегідної компоненти:
- наявності в арильному кільці *орто*-гідроксигрупи пост-циклізації з утворенням кисневмісних місткових гетероциклічних систем.

Здійснено комплексне дослідження хімічних властивостей дигідроазолопіримідинових систем з вузловим атомом нітрогену. Виявлено потужний синтетичний потенціал частково гідрованих азолопіримідинів як основи синтезу лікоподібних речовин. Встановлена принципова відмінність хімічної поведінки дигідроазолопіримідинів від їх неанельованих аналогів, яка полягає у відносному зниженні здатності до окиснення в порівнянні з реакціями заміщення при взаємодії з електрофільними реагентами («хімічна квазіароматичність»).

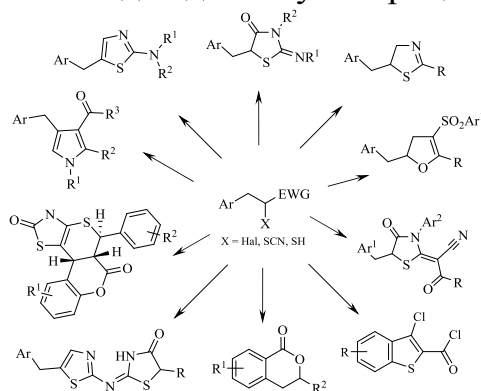
Виявлено та проаналізовано явище імін-енамінної таутомерії в рядах анельованих дигідропіримідинів та проведено систематичний аналіз її чинників. Вперше в хімії гетероциклів виділено в індивідуальному вигляді та охарактеризовано обидві таутомерні форми сполук, чим експериментально проілюстрована умовність розділення понять «таутомер» та «ізомер».

На основі мікрохвильової та ультразвукової активації запропоновано ефективний інструментарій для препаративного органічного синтезу за рахунок гнучкого та широкого варіювання реакційних умов. Показана можливість перебігу багатокомпонентних реакцій гетероциклізації аміноазолів, альдегідів та нециклічних або циклічних  $\alpha$ -карбонільних метиленактивних сполук під кінетичним або термодинамічним контролем, що дозволяє селективно керувати їх напрямком шляхом варіювання температури, у тому числі, за допомогою неklasичних методів активації.

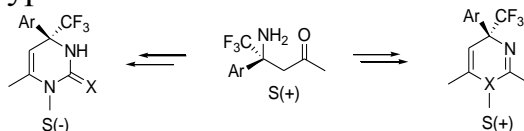
Розроблено узагальнюючий підхід до реакцій арендіазонієвих солей з ненасиченими сполуками, що дозволило запропонувати способи одержання поліфункційних сполук – реагентів для циклізацій. Показано, що такі реакції можуть реалізуватись за різними механізмами в залежності від: варіантів одноелектронного переносу у системі та стабільності відповідних інтермедіатів; можливості комплексоутворення; нуклеофільності та здатності зовнішніх нуклеофілів до участі в реакціях одноелектронного переносу. Утворення аддукту з аралкільного радикала на останній стадії більшості реакцій аніонарилювання відбувається як внутрішньосферне окиснення з переносом ліганда. Виявлено закономірності трикомпонентної взаємодії ненасичених сполук з діазонієвими солями і SO<sub>2</sub>.

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

Знайдено ефективні модифікації реакцій Меєрвейна і Зандмеєра на основі використання тетрахлорокупратів(II) арендіазонію. Розроблено умови ефективного застосування нового каталізатора реакції хлорарилування ненасичених сполук – хлориду заліза (II). Показано, що арилювання і аніонарилювання ненасичених сполук арендіазонієвими солями є зручним методом синтезу поліфункційних реагентів для дизайну гетероциклів:



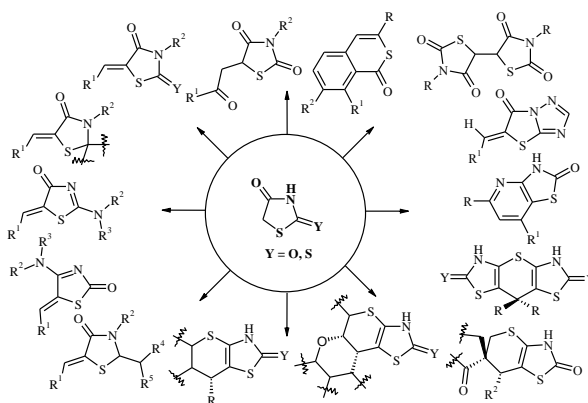
Розроблено принципи дизайну оптично активних азинових систем із трифторометильною групою. Запропоновано ефективний органокаталітичний спосіб отримання нових хіральних  $\beta$ -трифлуорометил- $\beta$ -амінокетонів та розкрито їх синтетичний потенціал як важливих біфункціональних синтетичних блоків для реалізації препаративно зручних підходів до низки частково гідрованих азинових структур високої оптичної чистоти:



Створена нова методологія отримання високоелектрофільних 4-трифторометил-2-оксо-1,2-дигідропіримідин-5-карбоксилатів, яка базується на регіоселективній циклоконденсації N-(1-хлоро-2,2,2-трифтороетиліден)-карбаматів і  $\beta$ -аміноєстерів. Показано, що вони є оригінальними електрофільними системами із ендоциклічним алкєнільним та іміноацильним фрагментами, що дозволяє розглядати 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.

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  $[C_2]^{2+}$  вперше одержано серії нових 4-тіазолідинонів, вивчено їх поведінку в реакціях Кньюенагеля, N-алкілування, ацилювання та амінолізу, що дозволило 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, що дозволило запропонувати регіо- та діастереоселективні підходи, в тому числі нові тандемні реакції ацилювання-гетеро-Дільса-Альдера та утворення напівацеталів, 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-5H-тіазол-2-ону з ариліденпірвиноградними кислотами відбувається як [3+3]-циклоприєднання з утворенням 7-арилтіопірано[2,3-d]тіазол-2-онів та 2,3-дигідротіазоло[4,5-b]піридинів.

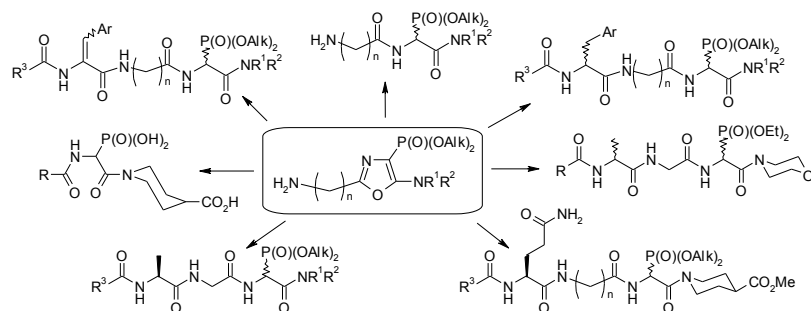
На основі ненасичених азлактонів одержано нові фосфорильовані енаміді, фосфорильовані аналоги азлактонів, фосфоровмісні 2-аза-1,3-дієни, а також фосфонієві іліди та бетаїни, що відкриває широкі можливості для подальшого синтезу різноманітних ациклічних і гетероциклічних фосфорорганічних сполук.

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 перетворень не характерних для ненасичених азлактонів.

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

Встановлено, що конденсація тетрахлорозаміщених 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  $\alpha$ -амінофосфонових кислот, фосфорильованих пептидів та фосфонопептидоміметиків:



Запропоновано нові реагенти для дизайну тiazолів, 4-тіазолідинонів, 5*H*-[1,3]тіазоло[3,2-*a*]тієно[3,2-*e*]піримідин-4-ону та полізаміщених піролів.

З'ясована регіоселективність циклізацій 2-арил-1,4-бензохінонів з тіокарбамідом, алкілксантогенатами та похідними димеркаптокарбонових кислот, що дозволило розробити підхід до синтезу похідних 1,3-бензоксатіолу та 1,3-бензодитіолу. Встановлено, що циклізації 2-арил-1,4-бензохінонів з СН-кислотами приводить до утворення 7(6)-арил-5-гідроксибензо[*b*]фуранів та фуоробензофуранів.

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 гетарилзаміщених 1-арилпіразолів та 1-арил-1,2,3-триазолів.

Знайдено новий одностадійний метод отримання 1,2,4-триазолів, що базується на взаємодії етил хлоро(2-арилгідразиніліден)етаноатів з тіазолідин-2,4-діоном. Рециклізація дією лугу продуктів конденсації етил 1-арил-4-форміл-1*H*-піразол-3-карбоксилатів з роданіном є зручним способом конструювання тіопірано[3,4-*c*]піразольної системи.

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

Виявлено загальний характер реакції 1-хлоробензилізоціанатів із алкоксикарбонілметилєніпіперазинами (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 нітromетану до 4-трифлуорометилпіримідин-5-карбоксилатів з наступним відновленням нітрогрупи та термічною циклізацією. Регіоселективним гідроціануванням 5,6-незаміщених 4-трифлуорометилпіримідин-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 енантіомерно чистій формах.



**Практичне значення** роботи полягає у розробленні та застосуванні нових методів синтезу для одержання оригінальних гетероциклічних сполук, нових гетероциклічних систем і ансамблів гетероциклів з широким спектром практичного застосування, насамперед, як реагентів для тонкого органічного синтезу та біологічно активних речовин. Із застосуванням розроблених методів створено бібліотеки органічних сполук, досліджено їх біологічну активність, виявлені сполуки-лідери для конструювання лікарських засобів.

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 в роботі сполук виявлена антибактеріальна, протизапальна, протипухлинна, протитуберкульозна, протівірусна, аналгетична, антиоксидантна, антидіабетична, гіпотензивна, протитрипаносомна, кардіостимулююча, мембраностабілізуюча, гомолітична та нейролептична дії. Ідентифіковано понад 30 кандидатів у лікарські засоби з високою протипухлинною, протівірусною, кардіостимулюючою та антидіабетичною активністю і задовільними токсикометричними параметрами, що є підставою для їх поглиблених доклінічних досліджень.

Запропоновано новий малостадійний спосіб одержання препарату хлорамфеніколу (лівоміцетину) і розроблено лабораторний регламент.

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

Знайдено «біологічний» та «хімічний» шляхи вирішення принципової проблеми «акцепторів Міхаеля» як потенційних «безладних інгібіторів» на прикладі 5-ен-4-тіазолідинонів. «Біологічний» шлях базується на оптимізації поліфармакологічних властивостей «сполук-хітів» модифікацією положень C2, N3, C5 «4-тіазолідинової матриці», синтезі ізостеричних гетеросистем та реалізації гібрид-фармакофорного підходу. «Хімічний» шлях базується на експериментально підтвердженій гіпотезі про тіопірано[2,3-*d*]тіазоли та тіазоло[4,5-*b*]піридини як циклічні ізостерні міметики фармакологічно активних 5-ен-4-тіазолідинонів без властивостей «акцепторів Міхаеля».

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 напівсинтетичні 4-тіазолідинозаміщені похідні олеананового ряду, що вміщують у своїй структурі природній 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 мож-

ливими молекулярними механізмами – «класичним апоптозом», «змішаним типом апоптозу» чи «каспаз-незалежним апоптозом».

Деякі сполуки знайшли використання в інших галузях хімії та матеріалознавства: як барвники і комплексоутворювачі для аналітичних цілей; як стерилізатори експлантів сільськогосподарських культур, фунгіциди і гербіциди; як компоненти композицій для органічної електроніки, зокрема органічних світлодіодів (OLEDs); як матеріали для склеювання і герметизації деталей вимірювальної апаратури, мікросхем і напівпровідникових елементів, а також для одержання тонких покриттів з широким інтервалом робочих температур ( $-196 \div +250^{\circ}\text{C}$ ) та покращеними фізико-механічними властивостями.

Матеріали досліджень використані при запровадженні багатьох лекційних курсів, практичних занять та лабораторних робіт у провідних університетах України.

### Висновки

1. Запропоновано нову концепцію керованого органічного синтезу, створено новітні та суттєво розвинуто існуючі синтетичні методи високоселективного конструювання нових типів гетероциклічних систем з потужним синтетичним та фармакологічним потенціалом, що є надійною експериментальною базою для створення нових матеріалів та активних субстанцій для біомедичних досліджень.

2. Розвинуто ряд фундаментальних положень органічної хімії щодо будови органічних сполук та їх реакційної здатності – виявлено та проаналізовано явище імін-енамінної таутомерної рівноваги дигідроазолопіримідинових систем і експериментально проілюстровано умовність розділення понять таутомер та ізомер, вперше виявлено та досліджено явище хімічної квазіароматичності для окремого класу частково гідрованих гетероциклів. Зроблено суттєвий вклад у вирішення фундаментальної проблеми спрямованої функціоналізації гетероциклічних систем, зокрема, опрацьована методологія створення нового вуглець-вуглецевого зв'язку із використанням класичних органічних реакцій та новітніх каталітичних методів.

3. У практику органічного синтезу введено низку нових екологічно привабливих, препаративно ефективних і легкодоступних реагентів та каталізаторів для реакцій гетероциклізації і структурних перегрупувань; відкрито 14 нових органічних реакцій, вивчено їх основні закономірності, механізми та межі застосування.

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, антиоксиданту, 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.

Результати наукових досліджень, що виконувались впродовж 1991-2016 років, викладено в 36 монографіях і колективних монографіях, 47 наукових оглядах і 666 оригінальних статтях. За результатами наукових досліджень одержано 118 патентів. Індекс Гірша (Scopus) всіх публікацій, які включені до роботи – 33, їх індекс цитування дорівнює 5883. Загальна кількість публікацій претендентів в базі даних Scopus складає 936, а кількість їх цитувань – 5945, сумарний індекс Гірша членів авторського колективу становить 102 (Броварець В. С. – 8, Вовк М. В. – 12, Десенко С. М. – 20, Лесик Р. Б. – 23, Ліпсон В. В. – 10, Обушак М. Д. – 13, Чебанов В. А. – 16). За даною тематикою захищено 10 докторських та 76 кандидатських дисертацій.

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