



**ВОВК**

**Михайло Володимирович** — доктор хімічних наук, заступник директора Інституту органічної хімії НАН України

## БІОАКТИВНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СИСТЕМИ

**За матеріалами наукової доповіді  
на засіданні Президії НАН України  
28 січня 2015 року**

*В Інституті органічної хімії НАН України виконуються важливі фундаментальні та прикладні дослідження, спрямовані на створення нових біологічно активних сполук як базових матеріалів для фармацевтичної та агрохімічної промисловості. Розроблено концептуальні засади побудови моно- та поліфункціональних похідних азольних і азинових систем, їх хіральних та конденсованих аналогів. Проведено дизайн, синтез та біоскринінг і запропоновано сполуки-лідери для створення препаратів для лікування раку, туберкульозу, ішемічного інсульту та діабету.*

**Ключові слова:** гетероциклічні сполуки, дизайн органічних молекул, лікарські засоби.

Розроблення лікарських засобів за соціальною та економічною значущістю є однією з найактуальніших проблем сучасної хімії, біології та медицини. Процес створення нових лікарських субстанцій досить складний, потребує великих затрат часу та фінансових ресурсів. Так, за даними зарубіжних експертів, від початку розроблення нового препарату і до його впровадження в клінічну практику минає від 10 до 14 років і витрачається близько 1 млрд дол. Водночас, на думку вітчизняних фахівців, в Україні цей термін можна скоротити до 9 років, а загальні фінансові витрати зменшити до 50 млн дол.

Процес створення оригінального лікарського засобу включає до 10 науково-технологічних етапів. На початкових стадіях визначальну роль відіграють органічна (насамперед синтетична), біоорганічна та медична хімія, головним завданням яких є розв'язання проблем раціонального дизайну та синтезу сполук із вираженим комплексом біологічної дії. Адже тільки ті з біоактивних сполук, які, образно кажучи, пройдуть увесь ланцюжок експериментальних випробувань, зможуть стати інноваційними лікарськими препаратами.

На сьогодні лідерами в галузі створення лікарських субстанцій на основі нових біоактивних речовин є близько 10 провід-

них фармацевтичних компаній, які реалізують свою продукцію на ринках більшості країн світу, в тому числі й України. У нашій державі частка фармацевтичної продукції власного виробництва ледь досягає 25%. Цей показник є вагомим фактором необхідності орієнтації досліджень у цій галузі на імпортозаміщення, тобто на розроблення нових біоактивних сполук, зокрема гетероциклічних, вміст яких у валовому виробництві лікарських засобів перевищує 60%. Серед гетероциклічних сполук чільне місце посідають азотовмісні гетероциклічні системи, 10 хемотипів яких, так званих біокорів, є у структурах понад 2000 ліків, що становить близько 30% загальної кількості фармацевтичних препаратів. Цей факт переконливо свідчить про актуальність і доцільність проведення досліджень, спрямованих на розроблення нових методологій одержання 5- і 6-членних азотовмісних гетероциклічних систем з потужним синтетичним і біологічним потенціалом.

З огляду на те, що сучасний дизайн органічних молекул, як правило, є функціонально орієнтованим, наші зусилля були спрямовані на створення синтетичних підходів до нових типів азольних і азинових гетероциклів з екзоциклічними функціональними замісниками, в тому числі з біофорними групами і стереогенними центрами. Концепція наукового напрямку включала:

- системний пошук і синтез поліфункціональних ациклічних та циклічних реагентів для гетероциклізацій;
- розроблення синтетичних принципів побудови нових типів функціоналізованих гетероциклічних сполук;
- раціональний дизайн, синтез і скринінг біоактивних азотовмісних гетероциклічних структур.

На роль ключових реагентів для процесів гетероциклізацій ми обрали і дослідили кілька типів поліцентрових азотовмісних ациклічних систем, серед яких — гідразони метилкетонів, амідні  $\alpha$ -амінокарбонових кислот,  $\beta$ -амінокетони та алкіліденкарбамати. Незважаючи на їх належність до різних класів спо-

лук, вони виявилися ефективними реагентами в синтонній методології конструювання біодинамічних азотистих гетероциклічних систем.

Вдалою реалізацією запропонованого підходу до функціональних азольних сполук як темплатів для одержання низькомолекулярних біорегуляторів став синтез 4-форміліпіразолів із гідразонів метилкетонів за принципом [C—C—C—N+C]-дизайну з використанням інтермедіатів Вільсмейєра—Хаака як електрофільних одновуглецевих синтонів. Отримані 4-форміліпіразоли знайшли застосування для побудови нових типів піразоловмісних реагентів та конденсованих гетероциклічних сполук. Зокрема, на основі одержаних реагентів було здійснено спрямований синтез і проведено скринінг кількох груп біоактивних піразольних систем. Для низки функціоналізованих піразолів виявлено високу гербіцидну, мембраностабілізуючу та бактерицидну активність, що відкриває перспективи для їх подальшого поглибленого вивчення.

Застосування амідів амінокислот як N—C—C—N-бінуклеофільних реагентів виявилось успішним у процесі розроблення зручного одностадійного методу синтезу 4-хлоро-5-формілімідазолів, структурні аналоги яких є попередниками при дизайні відомого гіпотензивного препарату «Лозартан». Власне альдегіди є досить привабливими субстратами для синтезу ряду низькомолекулярних поліфункціональних імідазолів та їх похідних із широким спектром біологічної дії. Серед них особливо хотілося б виділити 5-трифторометилвмісні похідні, отримані з використанням методів, розроблених раніше в Інституті органічної хімії НАН України засновником вітчизняної школи фторорганічної хімії професором Л.М. Ягупольським (рис. 1).

Біотестування синтезованих функціональних імідазолів на кафедрі фтизіатрії та пульмонології Буковинського державного медичного університету під керівництвом професора Л.Д. Тодоріко дозволило знайти кілька типів сполук із вираженою протитуберкульозною активністю, яка в 4–6 разів вища за широкоспектральний у терапії туберкульозу препарат

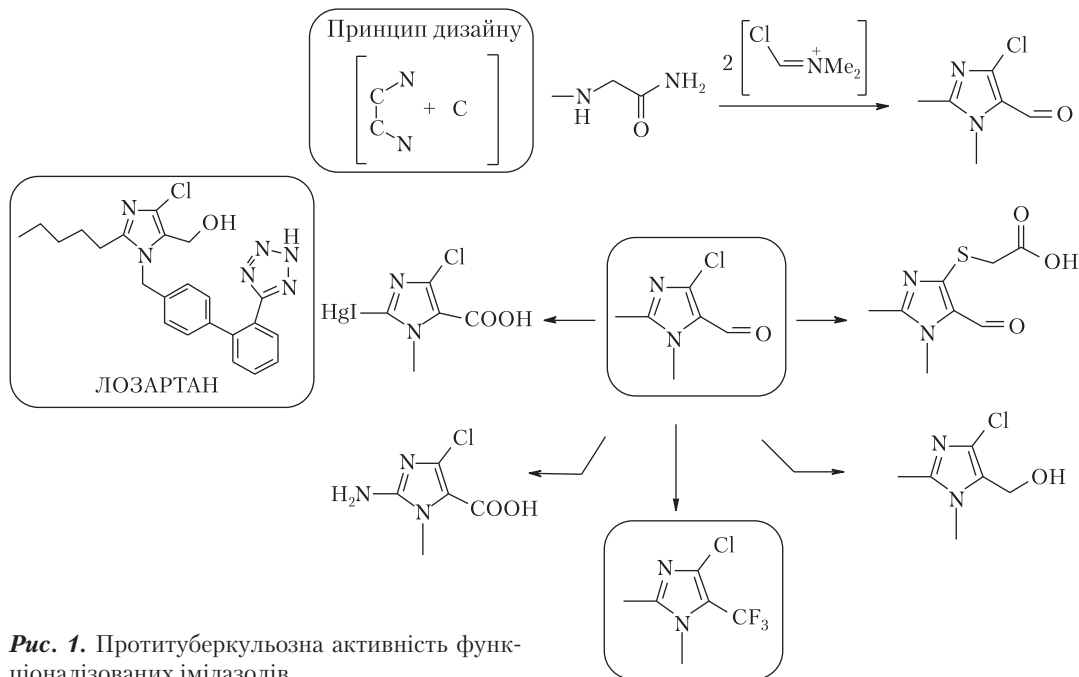


Рис. 1. Протитуберкульозна активність функціоналізованих імідазолів

«Ізоніазид», що вирізняється побічною гепатотоксичною дією. З урахуванням соціальної значущості цього захворювання, зазначені дослідження є особливо актуальними і потрібними. Принагідно зазначимо, що отримані результати зацікавили фахівців вітчизняної фармацевтичної компанії «Юріяфарм», і сьогодні тривають поглиблені доклінічні дослідження синтезованих сполук-лідерів.

Спектр біологічної дії функціональних похідних імідазолу поширюється і на антиоксидантні властивості. Детальні дослідження показали, що введення в четверте положення фрагмента тіогліколевої кислоти надає імідазольній структурі антиоксидантного типу активності. На широкому масиві синтезованих сполук виявлено закономірності «структура—активність» і встановлено, що в умовах експериментального токсичного гепатиту найефективнішими є 5-карбофункціоналізовані похідні, серед яких відповідна альдегідотіокислота навіть перевищує відомий гепатопротекторний препарат «Тіотриазолін».

Спрямовану модифікацію синтезованих нами азольних темплатів можна використа-

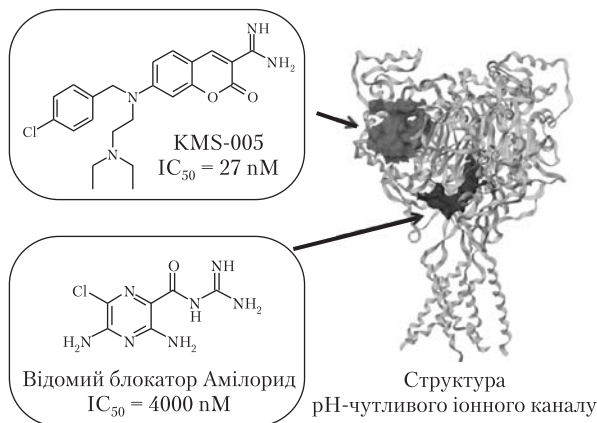
ти для значного розширення їх біологічного діапазону. Так, на основі формілімідазолів та форміліпіразолів було отримано гібридні структури з двох азольних ядер із фіксованою конфігурацією, які виявили високу гіпоглікемічну активність. У рамках виконання Державної цільової програми «Ліки» спільно зі співробітниками Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України під керівництвом члена-кореспондента А.І. Вовка та Інституту фармакології та токсикології НАМН України під керівництвом професора О.К. Яроша проведено їх біоскринінг в експериментах *in vivo* і знайдено сполуку-лідера, яка за своєю дією виявилася ефективнішою за антидіабетичний препарат «Піоглітазон» і є перспективною для створення засобів лікування цукрового діабету II типу.

У рамках проекту УНТЦ спільно з партнерами з Oak Ridge National Laboratory Міністерства енергетики США було виконано дослідження з цільового синтезу біоперспективних трифторометоксисивмісних гетероциклічних сполук, результати якого узагальнено у розділі монографії «Fluorinated Heterocycles», ви-

даної Американським хімічним товариством. Один із синтезованих типів сполук, а саме 6-трифторометоксibenзімідазоли, виявили високу активність як протипухлинні агенти для лікування раку передміхурової залози. Ця розробка захищена патентом США.

У сучасних методах дизайну фармакологічно перспективних речовин значно розширюється сфера застосування азотовмісних гетероциклів як лігандів для побудови біоактивних координаційних сполук. У цьому контексті плідними видаються виконані нами спільно з членом-кореспондентом НАН України В.І. Пехньо з Інституту загальної та неорганічної хімії ім. В.І. Вернадського НАН України дослідження, які дали змогу на базі синтезованих полідентатних гетероциклічних лігандів отримати низку комплексних сполук із біогенними металами. Серед них варто відзначити паладієві та мідні комплекси на основі тiazолілгiдроксiїмінооцтових кислот із вираженим антипроліферативним та апоптичним ефектом, подальше поглиблене вивчення яких у ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка професором Л.В. Гарманчук є важливим для розроблення нових протипухлинних ліків.

У рамках виконання Державної цільової науково-технічної програми «Нанотехнології та наноматеріали» у співпраці з фахівцями Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України під керівництвом академіка О.О. Кришталія розроблено новий хемотип сполук із потужним блокувальним ефектом щодо новітньої антиішемічної мішені — рН-чутливих іонних каналів. За допомогою раціонального дизайну із застосуванням комп'ютерного моделювання було синтезовано похідні кумарину, екзофункціоналізовані високополярними азотовмісними угрупованнями з рекордним значенням половинного пригнічення кислоточутливих іонних каналів (ASIC) порівняно з відомими блокаторами (амілорид). Такі сполуки, а також їх бензотіазольні аналоги можуть бути використані для створення нового покоління нейропротекторних препаратів для лікування ішемічного інсульту (рис. 2).



**Рис. 2.** Антагоністи рН-чутливих іонних каналів для створення нейропротекторного антиішемічного препарату

Піримідини належать до так званих привілейованих гетероциклічних систем, оскільки є структурними фрагментами життєво важливих біомолекул, наприклад нуклеїнових кислот, а також понад сотні лікарських препаратів. В останні десятиріччя встановлено, що особливий ефект досягається введенням у їх структуру певних фармакофорних груп, зокрема трифторометильної, яка відіграє важливу роль у створенні біоактивних реагентів завдяки таким унікальним властивостям, як висока ліпофільність та метаболічна стабільність. Як результат, у ряду трифторометильованих піримідинів знайдено акарицид Флукрипурім та перспективний анальгетик GW 842166X. Унаслідок цього розроблення нових варіантів введення трифторометильних замісників у гетероциклічні ядра має велике значення для сучасної органічної та медичної хімії. Ми запропонували ефективний метод отримання оригінальних трифторометильмісних піримідинових синтез-блоків, який ґрунтується на регіоселективній циклоконденсації трифторометильмісних алкіліденкарбаматів із енаміноестерами. На їх основі здійснено синтез низки поліфункціональних скафолдів, привабливих для дизайну лікоподібних структур (рис. 3).

Відомо, що серед сполук піримідинового ряду дигідрооротова кислота є ключовим елементом біосинтезу піримідинових нуклеоти-

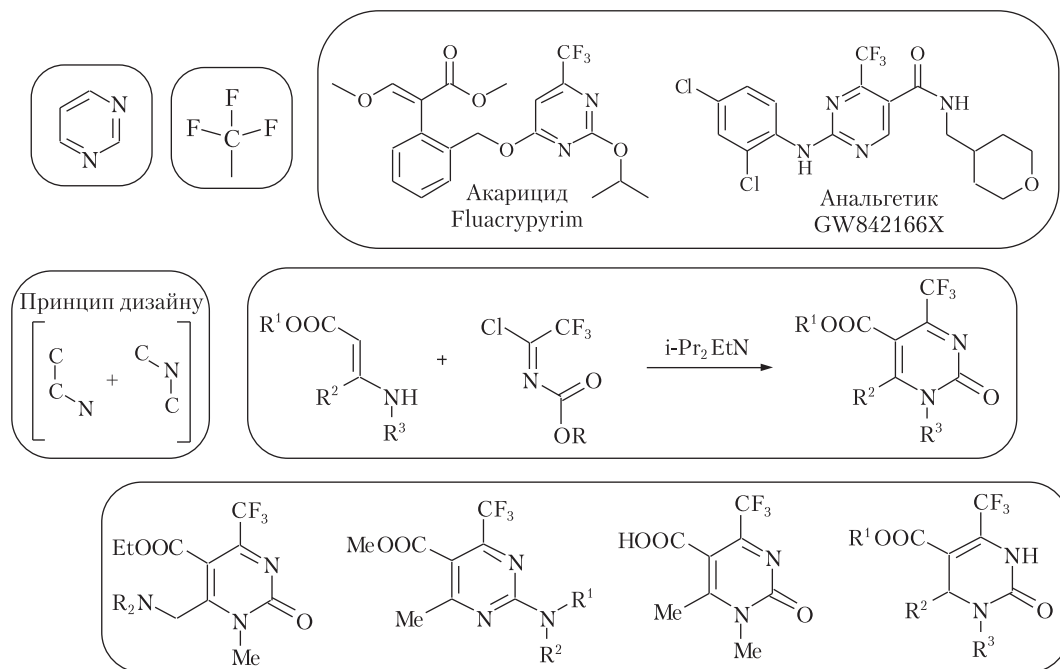


Рис. 3. Нова стратегія синтезу  $\text{CF}_3$ -вмісних поліфункціональних піримідинів

дів. Крім цього, деякі її похідні є інгібіторами ензиму дигідрооротази, який використовують як молекулярну мішень у процесі конструювання протипухлинних і протималарійних засобів. Тому синтез нових фторованих аналогів дигідрооротової кислоти є доволі перспективним для з'ясування впливу трифлуорометильної групи на молекулярне зв'язування в активному сайті з метою розроблення сучасних терапевтичних засобів.

У співпраці з професором Г.Р. Рошенталлером з університету міста Бремен (Німеччина) знайдено оригінальну каталітичну реакцію гідроціанування 4-трифлуорометилпіримідину, яка дозволила синтезувати нові дигідрооротові кислоти як у рацемічній, так і в енантімерно чистій формі. Нині тривають дослідження деяких із синтезованих сполук як інгібіторів протеазних ферментів.

Структурні особливості синтезованих нами 4-трифлуорометилпіримідонів і знайдені експериментальні умови дають змогу керувати конкурентними каталітичними реакціями приєднання нітротетану за Міхаелем та *аза*-Генрі і

тим самим розробити елегантні підходи до поліфункціональних нітропохідних як ефективних субстратів для отримання біопривабливих структурно ізомерних піролопіримідинів.

Не менш важливою є знайдена нами асиметрична органокаталітична реакція Манніха, яка дає можливість отримувати хіральні похідні піримідину і відкриває новий підхід до синтезу аналогів анти-ВІЛ-препарату DPC-961.

Загалом актуальною проблемою сучасного тонкого органічного синтезу біоактивних систем є створення стереогенного вуглецевого центру біля атома азоту в гетероциклі. З огляду на це кожен енантіоселективний метод набуває особливого значення. Відкрита нами органокаталітична реакція арилтрифлуорометилкетімінів з ацетоном стала ключовою в синтезі оптично активних трифлуорометил- $\beta$ -амінокетонів, які є оригінальними біфункціональними N—C—C—C-синтез-блоками з хіральним вуглецевим центром, що не зазнає змін конфігурації в хімічних перетвореннях за участю аміногрупи. Цю особливість було використано для створення препаративно зручних підходів

до низки піролізинових, піридинових, азинових і діазепінових сполук високої оптичної чистоти. Результати цих досліджень за версією журналу *Synfacts* двічі, у 2009 та 2010 рр., увійшли до сотні світових пріоритетних робіт у галузі синтезу гетероциклічних сполук.

Отже, розроблено концептуальні засади побудови моно- та поліфункціональних похід-

них азольних і азинових систем, їх хіральних та конденсованих аналогів. Здійснено дизайн, синтез, проведено біоскринінг і запропоновано сполуки-лідери для створення препаратів для лікування раку, туберкульозу, ішемічного інсульту та діабету. Деякі з отриманих сполук нині перебувають на стадії доклінічних біомедичних досліджень.

*М.В. Вовк*

Институт органической химии НАН Украины  
ул. Мурманская, 5, Киев, 02660, Украина

#### БИОАКТИВНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

По материалам научного доклада на заседании Президиума НАН Украины 28 января 2015 г.

В Институте органической химии НАН Украины осуществляются важные фундаментальные и прикладные исследования, направленные на создание новых биологически активных соединений, используемых в качестве базовых материалов для фармацевтической и агрохимической промышленности. Разработаны концептуальные основы построения моно- и полифункциональных производных азольных и азиновых систем, их хиральных и конденсированных аналогов. Проведен дизайн, синтез и биоскрининг и предложены соединения-лидеры для создания препаратов для лечения рака, туберкулеза, ишемического инсульта и диабета.

**Ключевые слова:** гетероциклические соединения, дизайн органических молекул, лекарственные средства.

*M.V. Vovk*

Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine  
5 Murmanska St., Kyiv, 02660, Ukraine

#### BIOACTIVE HETEROCYCLIC SYSTEMS

Information from scientific report at the meeting of Presidium of NAS of Ukraine January 28, 2015

Important fundamental and applied research, aimed at creating of new biologically active compounds, that are used as base materials for the pharmaceutical and agrochemical industries, are carried out in Institute of Organic Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine. Conceptual fundamentals for mono- and polyfunctional derivatives of azole and azine systems construction, their chiral and fused analogues are developed. Design, synthesis, bioscreening are realized, compounds-leaders to create products for the treatment of cancer, tuberculosis, ischemic stroke, and diabetes are proposed.

**Keywords:** heterocyclic compounds, design of organic molecules, medicines.