

ЗАТВЕРДЖУЮ
Ректор Львівського національного
медичного університету імені
Данила Галицького
Зіменковський Б.С.



АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проєкту
із виконання наукових досліджень і розробок

Тіазолідинони з поліфармакологічними властивостями: молекулярний дизайн, синтез та механізми дії протиракових, протизапальних та протимікробних засобів
(назва Проєкту)

Назва конкурсу: Конкурс НФДУ "Підтримка досліджень провідних та молодих учених"
Реєстраційний номер Проєкту: 2020.02/0035

Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проєкту) 2020.02/0035, Тіазолідинони з поліфармакологічними властивостями: молекулярний дизайн, синтез та механізми дії протиракових, протизапальних та протимікробних засобів

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу НФДУ "Підтримка досліджень провідних та молодих учених" (назва конкурсу) протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту
Початок – 23.10.2020;
Закінчення – 2022 рік.

Загальна вартість Проєкту, грн.
_____ 12 000 000 _____

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік _____ 2 000 000 _____
2-й рік _____ 5 000 000 _____
3-й рік _____ 5 000 000 _____

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено _____ 7 _____ виконавців, з них:

доктори наук _____ 1 _____;

кандидати наук _____ 4 _____;

інші працівники _____ 2 _____.

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Субвиконавець не залучається.

Грантоотримувач проекту - Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії. Науковий керівник проекту – завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат державної премії України в галузі науки і техніки, доктор фармацевтичних наук, професор Лесик Роман Богданович.

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Метою проєкту є розробка методології та підходів до раціонального дизайну високоактивних "сполук-лідерів" з групи тіазолідинонів та їх функціональних похідних як попередників інноваційних лікарських засобів.

4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

Розробити методи та синтезувати ряди 2/4-тіазолідинонів, тіопірано[2,3-*d*]тіазолів, тіазоло[4,5-*b*]піридинів, ізотіокумаринів та їх структурних аналогів на основі гібрид-фармакофорного підходу; - дослідити протипухлинну, протимікробну, протигрибкову та протизапальну активності сполук; - дослідити токсичну і тканинну специфічність дії *in vitro* похідних тіазолідинону на культури пухлинних клітин.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Розробка молекул із поліфармакологічним профілем є одним із перспективних підходів в створенні нових лікарських засобів. У цьому контексті виправданою є концепція використання «привілейованих структур», що характеризуються широким спектром біологічної активності, до яких належать похідні 2/4-тіазолідинону та структурно-споріднені гетероциклічні системи.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Синтетичні дослідження дозволять вперше одержати неописані в літературі функціоналізовані похідні 2/4-тіазолідинону та їх конденсовані аналоги зокрема тіопіранотіазоли, тіазолопіридини, ізотіокумарини, тощо. Планується провести фармакологічний скринінг новосинтезованих сполук на протипухлинну, протимікробну та протизапальну активності, а також дослідити механізми реалізації їх дії.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Реалізація проєкту передбачає два основних вектори новизни - «хімічний» і «біологічний/фармакологічний». У ході реалізації хімічної частини будуть вивчені реакції [2+3]-, [3+3]- і [2+4]-циклоконденсації для синтезу тіазолідинонів та споріднених гетероциклів.

Проведення скринінгових досліджень протипухлинної, протимікробної, протигрибкової та протизапальної активності нових гетероциклічних похідних.

5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

У процесі роботи проведено синтез «лікоподібних молекул» шляхом структурної модифікації 4-тіазолідинонового фрагменту у положенні С-5 або його кон'югації з відомими «біофорними» гетероциклічними системами, зокрема ядром піридину та тіопірану. На основі логіко-структурного підходу обрано оптимальні напрямки структурної модифікації 4-тіазолідинонового ядра за умов реакцій альдольної конденсації, [3+3]/[4+2]-циклоконденсації та амінолізу. Проведені скринінгові дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук дозволять виділити ряд перспективних агентів з антимікробною та протипухлинною активностями, а також встановлено деякі закономірності кореляції «структура – дія».

5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами

У процесі виконання проєкту результати досліджень опубліковані у міжнародних фахових виданнях, що включені до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science:

1. I Subtelna, A Kryshchyshyn-Dylevych, R Jia, M Lelyukh, A Ringler, Kubicek S, O Zagrijtschuk, R Kralovics, R Lesyk. 5-Arylidene-2-(4-hydroxyphenyl)aminothiazol-4(5H)ones with selective inhibitory activity against some leukemia cell lines // Archiv der Pharmazie. 2020. Doi: 10.1002/ardp.202000342
2. E Schadich, A Kryshchyshyn-Dylevych, S Holota, P Polishchuk, P Džubak, S Gurska, M Hajdуч, R Lesyk. Assessing different thiazolidine and thiazole based compounds as antileishmanial scaffolds // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2020,30(23),127616.

5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

Проєкт не передбачає прикладних наукових досліджень.

5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.

Поєднання біологічних досліджень та методів оптимізації структури дозволив виділити 10-15 сполук з високим рівнем протипухлинної/протимікробної активності, низькими токсикологічними характеристиками, що приведуть до створення сполуки-кандидата для поглиблених доклінічних досліджень.

Співпраця наукових груп з різним профілем (зокрема, між хіміками, залуженими у фармакологічні дослідження та біологами) розглядається як важливою стратегія в сучасному процесі створення інноваційних лікарських засобів, зокрема в академічному середовищі. Це особливо актуально для розробки лікарських засобів для лікування neglected хвороб, які часто є поза увагою фармацевтичних компаній.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

Науковий керівник Проєкту

д.фарм.наук, професор

(посада)

Лесик Р.Б.

ПІБ


(підпис)