



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

(підпис)
М.П.

АНОТОВАНИЙ ЗВІТ

про виконану роботу у 2021 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

Загальна тривалість виконання проєкту 2020 рік – 2022 рік

Тривалість виконання Проєкту у 2021 році

Початок – 28.04.2021р.

(дата укладання Договору про виконання наукового дослідження і розробки)

Закінчення – 15.12.2021р.

Загальна вартість Проєкту, грн 11 745 400

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 2 000 000

2-й рік 4 745 400

3-й рік 5 000 000

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту залучено 7 виконавців, з них:

доктори наук 2;

кандидати наук 3;

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 Проекту (до 200 знаків)

Метою проекту 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 Проекту (до 400 знаків)

Розробити методи та синтезувати ряди конденсованих та неконденсованих похідних тіазолідинону 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 Проекту:

- 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 Проекту (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 проекту 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 Проекту, зокрема:

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

У процесі роботи проведено синтез «лікоподібних молекул» шляхом структурної модифікації тіазолідинонового фрагменту у положенні С-5 включно з його кон'югацією з відомими «біоформними» гетероциклічними системами, зокрема ядром індолу, піразолу та піридину. На основі логіко-структурного підходу було обрано оптимальні напрямки структурної модифікації 1-(2-аміно-4-метил-тіазол-5-іл)-етанону за умов реакцій альдольної конденсації. Показано, що 5-ариліденізороданінами є ефективними реагентами в умовах конденсації Кньюенагеля з гетероциклічними альдегідами на основі індолу та піразолу, що дозволило одержати серію нових 5-гетериліден-4-тіазолідинонів та структурно споріднених гетероциклічних систем. Вперше одержано групу неописаних в літературі 3-ариліден(гетириліден)-1-(2-аміно-4-метил-тіазол-5-іл)-етанони на основі реакції Кляйзена-Шмідта з різноманітними альдегідами. На основі реакції [3+3]-циклоконденсації 4-аміно-5*H*-тіазол-2-ону як бінуклеофілу та ряду бензиліденацетонів як електрофільних реагентів одержано похідні 5-метил-7-феніл-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-ону. Проведено синтез та структурну модифікацію ізотіокумарин-3-

карбонових кислот на основі 5-(2-карбоксіфеніл)метиліден-2-тіоксо-4-тіазолідонів. На основі комплексного ЯМР аналізу та інших спектральних досліджень підтверджено 'структуру синтезованих сполук. Проведені скринінгові дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук дозволили виділити ряд перспективних агентів з антинеопластичною, протимікробною активністю, а також встановити 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. Szychowski, K. A., Skóra, B., Kryshchshyn-Dylevych, A., Kaminsky, D., Khylyuk, D., Lesyk, R. (2021). 4-thiazolidinone-based derivatives rosiglitazone and pioglitazone affect the expression of antioxidant enzymes in different human cell lines. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 139, 111684.
2. Mishchenko, M., Shtrygol, S., Lozynskyi, A., Khomyak, S., Novikov, V., Karpenko, O., Lesyk, R. (2021). Evaluation of Anticonvulsant Activity of Dual COX-2/5-LOX Inhibitor Darbufelon and Its Novel Analogues. *Scientia Pharmaceutica*, 89(2), 22.
3. Holota, S., Yushyn, I., Khylyuk, D., Vynnytska, R., & Lesyk, R. (2021). N-(3-Cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzothiophen-2-yl)-2-[[5-[(1, 5-dimethyl-3-oxo-2-phenylpyrazol-4-yl) amino]-1,3,4-thiadiazol-2-yl] sulfanyl] acetamide. *Molbank*, 2, M1211.
4. Konechnyi, Y., Hrushka, O., Pryzyhley, H., Konechna, R., Lozynskyi, A., Korniyuchuk, O., Lesyk, R. (2021). Cell Immunity of Laboratory Animals Under the Influence of 5-Indolylmethylene Rhodanine-3-Carboxylic/Sulphonic Acid Derivative. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(29), 76–81.
5. Buzun, K., Kryshchshyn-Dylevych, A., Senkiv, J., Roman, O., Gzella, A., Bielawski, K., Lesyk, R. (2021). Synthesis and Anticancer Activity Evaluation of 5-[2-Chloro-3-(4-nitrophenyl)-2-propenylidene]-4-thiazolidinones. *Molecules*, 26(10), 3057.
6. Lozynskyi, A. V., Derkach, H. O., Zasadko, V. V., Konechnyi, Y. T., Finiuk, N. S., Len, Y. T., Lesyk, R. B. (2021). Antimicrobial and cytotoxic activities of thiazolo[4,5-*b*]pyridine derivatives. *Biopolymers & Cell*, 37(2), 153-164.
7. Lekhniuk, N., Fesenko, U., Pidhirnyi, Y., Sękowska, A., Korniyuchuk, O., Konechnyi, Y. (2021). Raoultella terrigena: Current state of knowledge, after two recently identified clinical cases in Eastern Europe. *Clinical Case Reports*, 9(5).
8. Konechnyi, Y., Khorkavyyi, Y., Ivanchuk, K., Kobza, I., Sękowska, A., & Korniyuchuk, O. (2021). Vibrio metschnikovii: Current state of knowledge and discussion of recently identified clinical case. *Clinical Case Reports*, 9(4), 2236-2244.
9. Konechnyi, Y., Panas, M., Tymchuk, I., Konechna, R., Borysiuk, O., Hubytska, I., Korniyuchuk, O. (2020). Epidemiological and microbiological aspects of health care-associated infections in Ukraine during the 2009–2019 period. *Przegl Epidemiol*, 75(1), 86-95.
10. Kryshchshyn-Dylevych, A., Radko, L., Finiuk, N., Garazd, M., Kashchak, N., Posyniak, A., Niemczuk, K., Stoika, R., Lesyk, R. (2021). Synthesis of novel indole-thiazolidinone hybrid structures as promising scaffold with anticancer potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 50, 116453.
11. Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Senkiv, J., Yushyn, I., Khylyuk, D., Karpenko, O., Shepeta, Y., Lesyk, R. (2021). Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel 5-Methyl-7-Phenyl-3H-Thiazolo[4,5-*b*]Pyridin-2-Ones. *Scientia Pharmaceutica*, 89(4), 52.
12. Holota, S., Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Shepeta, Y., Lesyk, R. (2021). 5-[4-(*tert*-Butyl) cyclohexylidene]-2-thioxothiazolidin-4-one. *Molbank*, 2021(4), M1281.
13. Rumynska, T. M., Hural, A. R., Konechnyi, Y. T., Vynnytska, R. B., Lozynskyi, A. V., Salyha, Y. T., Korniyuchuk, O. P., Lesyk, R. B. (2021). Microbial biofilms and some aspects of anti-inflammatory drug use. *Biopolymers & Cell*, 37(4), 247.

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 стратегією в сучасному процесі створення інноваційних лікарських засобів, зокрема в академічному середовищі. Це особливо актуально для розробки лікарських засобів для лікування забутих хвороб (neglected diseases), 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)

Роман ЛЕСИК
(Власне ім'я та ПРИЗВИЩЕ)



(підпис)