

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0216U006329

Державний реєстраційний номер: 0116U005365

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 08-12-2016

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 1

Назва етапу: Одержання ряду гетероциклічних систем на основі 4-тіазолідинонів, вивчення тандемних реакцій ацилювання-гетеро-Дільса-Альдера, одержання спіропохідних з тіопірано[2,3-d]тіазольною системою в основі

Початок етапу: 07.2016

Закінчення етапу: 12.2016

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: (032) 260-30-66, (032) 276-79-73

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Міністерство освіти і науки України

Код за ЄДРПОУ: 38621185

Місцезнаходження: просп. Перемоги, 10, м. Київ, Київська обл., 01135, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380444813221

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 - договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 - фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 - кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2201040

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 60

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Пошук нових потенційних протипухлинних засобів серед гетероциклічних похідних, що вміщують тiazолідиноновий фрагмент у молекулі

Назва роботи англійською:

Search for new potential anticancer agents among heterocyclic derivatives containing thiazolidinone fragment in the molecule

Реферат українською:

Мета роботи - синтез гетероциклічних похідних, що вміщують тiazолідиноновий фрагмент у молекулі та пошук серед них високоактивних та малотоксичних сполук як потенційних кандидатів протипухлинних засобів. Об'єкти дослідження - похідні тіопірано[2,3-d]тіазолу, реакції [2+4]-циклоконденсації, гетероциклізації, тіонування, ацилювання- гетеро-Дільса-Альдера, тандемні реакції. Методи дослідження: органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, елементний аналіз, МТТ тест, фармакологічний скринінг in vitro. Показано, що [4+2]-циклоконденсації, а також тандемні реакції ацилювання-гетеро-Дільса-Альдера є ефективними підходами до синтезу похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу, що дозволило одержати ряд нових сполук, встановити їх будову, вивчити фізико-хімічні параметри та протипухлинну активність. 5-Ариліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони вступають в реакцію гетеро-Дільса-Альдера з транс-аконітовою кислотою зі спонтанним декарбоксилюванням, що дозволило одержати серію rel-(6R,7R)-7-арил-6-карбоксиметиле-2-оксо-3,5,6,7-тетрагідро-2H-тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-6-карбонових кислот та поліциклічних хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазолів. Опрацьовано також альтернативні шляхи одержання наведених сполук. Показано, що поліциклічна 2-(2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-5-іл)-оцтова кислота є реагентом для синтезу гетероциклів в реакціях з розкриттям хроменового циклу. При дослідженні протипухлинної активності in vitro встановлено, що сполука 5 володіє найбільш вираженою токсичністю щодо пухлинних клітин лейкозного походження: середній індекс цитотоксичності речовин IC50 становить 33,5 мкМ. Речовина 26 (IC50 становить 1,3 мкМ) та 9d (IC50 становить 3,9 мкМ) володіють найбільш вираженою токсичністю щодо пухлинних клітин лейкозного походження. Також Сполука 9d є перспективною речовиною для лікування злоякісних гліом. Сполуки 26 і 9d викликають індукцію апоптозу, що опосередковується незворотніми змінами мітохондрій та ендоплазматичного ретикулуму клітини. Також встановлено, що речовини 26 і 9d пригнічують поділ клітин в G1 фазі клітинного циклу.

Реферат англійською:

Aim of research - synthesis of heterocyclic derivatives containing thiazolidinone fragment in the molecule and search among them active and low-toxic compounds as potential anticancer agents. Objects of research - thiopyrano [2,3-d] thiazole derivatives, the reactions of [2 + 4] - cyclocondensation, heterocyclization, thionation, acylation- hetero-Diels-Alder reactions, tandem reactions. Methods: organic synthesis, NMR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, X-ray analysis, elemental analysis, MTT test, pharmacological screening in vitro. It is shown that [4 + 2] - cyclocondensations and tandem acylation - hetero-Diels-Alder reactions are effective approaches for the synthesis of thiopyrano [2,3-d] thiazoles, which allowed to obtain a series of new compounds, determine their structure, learn physico-chemical parameters and antitumor activity. 5-Arylidene-4-thioxo-2- thiazolidinones with trans-aconitic acid in hetero-Diels-Alder reactions pass with spontaneous decarboxylation, which allowed to obtain a series of rel- (6R, 7R) -7-aryl-6- carboxymethylene -2- oxo-3,5,6,7-tetrahydro-2H- thiopyrano [2,3-d] [1,3] thiazole-6-carboxylic acids and chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazoles. Mentioned derivatives were also synthesized via an alternative approach. It was shown that polycyclic 2-(2,6-dioxo-3,5a,6,11b-tetrahydro-2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazole-5-yl)-acetic acid is new

reagent for the structurally complex heterocycles with chromene ring opening. In the study of antitumor activity in vitro it is found that compound 5 has the most severe toxicity on tumor cell leukemic origin: average index substances cytotoxicity $IC_{50} = 33.5 \mu M$. Compounds 26 ($IC_{50} = 1.3 \mu M$) and 9d ($IC_{50} = 3.9 \mu M$) have the most severe toxicity on tumor cell leukemic origin. Compound 9d is also a promising agent for the treatment of malignant gliomas. Compounds 26 and 9d cause induction of apoptosis, which is mediated by irreversible changes of mitochondria and endoplasmic reticulum of the cell. Also it is found that compounds 26 and 9d inhibit cell division in the G1 phase of the cell cycle.

Індекс УДК: 615.1, 547.818:547.489.4:542.91:615.359

Коди тематичних рубрик: 76.31.29.15

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Зеліско Наталія Іванівна

Науковий ступінь:

Вчене звання:

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Гетероциклічні похідні, що вміщують тiazолідиноновий фрагмент у молекулі як потенційні протипухлинні агенти

Назва НТП англійською: Heterocyclic derivatives containing thiazolidinone fragment in the molecule as potential anticancer agents

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати:

Галузь застосування: Дослідження і розробки в галузі природничих наук

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: У результаті проведеної роботи розроблено оптимальні методи синтезу та здійснено синтез 50 конденсованих та неконденсованих похідних 2-тіазолідинону. При дослідженні протипухлинної активності 29 речовин in vitro встановлено, що сполука 5 володіє найбільш вираженою токсичністю щодо пухлинних клітин лейкозного походження. (Z)-5-[5-(4-Хлорофеніл)-3-(нафтален-2-іл)-4,5-дигідропіразол-1-ілметиле]-4-тіоксотіазолідин-2-он та 10-хлоро-5-метил-2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено [4',3':4,5] тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-5-карбонова кислота володіють найбільш вираженою токсичністю щодо пухлинних клітин лейкозного походження, викликають індукцію апоптозу, що опосередковується незворотніми змінами мітохондрій та ендоплазматичного ретикулулу клітини, а також пригнічують поділ клітин в G1 фазі клітинного циклу. Також встановлено, що 10-хлоро-5-метил-2,6-діоксо-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено [4',3':4,5] тіопірано[2,3-d][1,3]тіазол-5-карбонова кислота є перспективною речовиною для лікування злоякісних глі

Соціально-економічна спрямованість НТП:

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 07.16-12.16

Закінчення етапу:

Споживачі продукції: Фармацевтична галузь України

Перспективні ринки: Україна

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

1. The search for new anticancer agents among 5'-carboxy-7'-aryl-1-aryl-3',7'-dihydro-2H,2'H,5H-spiro[pyrrolidin-3,6'-thiopyrano[2,3-d]thiazol]-2,2',5-triones / Nataliya Zelisko, Nataliya Finiuk, Roman Lesyk // IX International meeting "From Molecular to Cellular Events in Human Pathologies" 19-22 September 2016 (Lviv, Ukraine), GDRI meeting. Biopolymers and Cell. - 2016. - Vol. 32. N 4. - P. 322. 2. Пошук протипухлинних та протитрипаносомних агентів серед похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу / Зеліско Н.І., Фінюк Н.С., Лесик Р.Б. // Матеріали VIII Національного з'їзду фармацевтів. Том 1, Харків, 13-16 вересня 2016. - С.22. 3. Пошук протипухлинних агентів серед похідних, що вміщують тiazолідиноновий фрагмент у молекулі / Зеліско Н.І., Фінюк Н.С., Лесик Р.Б. // Міжнародна науково-практична конференція "Медичні та фармацевтичні науки: Історія, сучасний стан та перспективи досліджень" м. Одеса, 21-22 жовтня 2016. - С.11-15. 4. Дослідження похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу як протипухлинних агентів / Зеліско Н.І., Фінюк Н.С., Лесик Р.Б. // VI Науково-практичної конференції з міжнародною участю "Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів"- С.16-17.

X. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Зіменковський Борис Семенович
д. фармац. н., 15.00.02

Перелік осіб-виконавців

Грабовий Петро Васильович

Зеліско Наталія Іванівна

Фінюк Наталія Степанівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Телефон

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

