

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0223U004704

Державний реєстраційний номер: 0120U104782

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 30-11-2023

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 4

Назва етапу: Підготовчий етап. Експериментальний етап (синтез похідних 4-тіазолідинону на основі гібрид фармакофорного підходу, синтез похідних роданін-3-карбонових кислот та синтез функціонально-заміщених похідних тіазолідинону, дослідження їх цитотоксичної/протизапальної/антимікробної активності та поглиблене дослідження механізмів реалізації біологічної активності). Підбиття підсумків досліджень етапу проекту.

Початок етапу: 05.2023

Закінчення етапу: 11.2023

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: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380322603066, 380322757632

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національний фонд досліджень України

Код за ЄДРПОУ: 42734019

Місцезнаходження: вул. Бориса Грінченка, 1, м. Київ, 01001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442981622, 380442981622

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): 2201300

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 4150.300

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

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

Назва роботи англійською:

Thiazolidinones with polypharmacological properties: molecular design, synthesis and mechanisms of action of anticancer, anti-inflammatory and antimicrobial agents

Реферат українською:

У результаті виконання роботи показано, що при взаємодії з 4-тіазолідинтіонами (похідними ізо- та тiorоданіну), дозволяє реалізувати різні напрямки синтетичного пошуку. Так, при взаємодії ізороданіну та 3-метил-1Н-піразол-5-аміну утворюється 4-[(3-метил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-5Н-тіазол-2-он, який є ефективним метиленактивним реагентом для проведення реакції Кньовенагеля, що дозволяє одержати серії 5-заміщених похідних. Запропоновано системні підходи до дизайну біологічно активних 5-піразолілметилен-4-тіазолідинонів, які полягали у реакції Кньовенагеля 1,3-дифенілпіразол- та 5-хлоро-3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-карбальдегідів з 4-тіазолідинонами, взаємодії 5-етокси-4-тіазолідинонів з 5-метил-2-феніл-2,4-дигідропіразол-3-оном та 4-диметиламінометилен-5-метил-2-феніл-2,4-дигідропіразол-3-ону з 2-тіоксо-4-тіазолідиномом. Зазначені підходи можуть використовуватися альтернативно в залежності від поставленого завдання та властивостей окремих реагентів. Встановлено, що взаємодія 5-метил-2-феніл-2,4-дигідропіразол-3-ону з триетилортоформіатом незалежно від температурних проходить з утворенням 4-((5-гідрокси-3-метил-1-феніл-1Н-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1-феніл-1Н-піразолін-5-ону, а не очікуваного 4-етоксиметиленпохідного. Скринінг фармакологічної активності синтезованих молекул дозволив дослідити токсичність *in vivo* та терапевтичну ефективності синтезованих похідних 4-тіазолідинону/тіазолу.

Реферат англійською:

As a result of the work, it was shown that when interacting with 4-thiazolidinethiones (iso- and thiorhodanine derivatives), it allows to implement various directions of synthetic research. Thus, the interaction of isorhodanine and 3-methyl-1H-pyrazol-5-amine produces 4-[(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-5H-thiazol-2-one, which is an effective methylene-active reagent to carry out the Knoevenagel reaction, which allows to obtain a series of 5-substituted derivatives. Systemic approaches to the design of biologically active 5-pyrazolylmethylene-4-thiazolidinones were proposed, which consisted in the Knoevenagel reaction of 1,3-diphenylpyrazole- and 5-chloro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carbaldehydes with 4-thiazolidinones, interactions of 5-ethoxy-4-thiazolidinones with 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydropyrazol-3-one and 4-dimethylaminomethylene-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydropyrazol-3-one with 2-thioxo-4-thiazolidinone. These approaches can be used alternatively depending on the task and the properties of individual reagents. It was established that the interaction of 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydropyrazol-3-one with triethyl orthoformate, regardless of temperature, proceeds with the formation of 4-((5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-yl)methyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolin-5-one, and not the expected 4-ethoxymethylene deriv. Screening of the pharmacological activity of the synthesized molecules made it possible to investigate the *in vivo* toxicity and therapeutic efficacy

Індекс УДК: 615.1, 615.012.1:547.79

Коди тематичних рубрик: 76.31.30

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Лесик Роман Богданович

Науковий ступінь: д. фармацевт. н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

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

Назва НТП українською: Нові гетероциклічні сполуки на основі 4-тіазолідинонів та тіазолів як протимікробні та протипухлинні агенти

Назва НТП англійською: New heterocyclic compounds based on 4-thiazolidinone and thiazole cores as antimicrobial and anticancer agents

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Створення потенційних біологічно активних сполук

Галузь застосування: Дослідження і розробки в галузі природничих наук, медицина, фармація

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: Нові гетероциклічні сполуки на основі 4-тіазолідинонів

Соціально-економічна спрямованість НТП: Створення нових класів сполук як потенційних лікарських засобів

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу:

Закінчення етапу:

Споживачі продукції:

Перспективні ринки:

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. Konechnyi, Y. T., Lozynskyi, A. V., Horishny, V. Y., Konechna, R. T., Vynnytska, R. B., Korniyuchuk, O. P., & Lesyk, R. B. (2020). Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities. *Biopolymers and Cell*, 36(5), 381-391.
2. Subtelna, I., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Jia, R., Lelyukh, M., Ringler, A., Kubicek, S., ... & Lesyk, R. (2021). 5-Arylidene-2-(4-hydroxyphenyl) aminothiazolo-4 (5H)-ones with selective inhibitory activity against some leukemia cell lines. *Archiv der Pharmazie*, 354(4), 2000342.
3. Lozynskyi, A., Holota, S., Yushyn, I., Sabadakh, O., Karpenko, O., Novikov, V., & Lesyk, R. (2021). Synthesis and Biological Activity Evaluation of Polyfunctionalized Anthraquinonehydrazones. *Letters in Drug Design & Discovery*, 18(2), 199-209.
4. Szychowski, K. A., Skóra, B., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Kaminsky, D., Khyluk, 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.
5. 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.
6. Holota, S., Yushyn, I., Khyluk, 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*, 2021(2), M1211.
7. 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. doi: 10.15587/2519-4852.2021.224328.
8. Buzun, K., Kryshchyshyn-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.
9. Lozynskyi, A. V., Derkach, H. O., Zasidko, 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.
10. 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).
11. Konechnyi, Y., Khorkavyi, 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.
12. 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.
13. Kryshchyshyn-Dylevych, A., Radko, L., Finiuk, N., Garazd, M., Kashchak, N., Posyniak, A., ... & Lesyk, R. (2021). Synthesis of novel indole-thiazolidinone hybrid structures as promising scaffold with anticancer potential. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 50, 116453.
14. Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Senkiv, J., Yushyn, I., Khyluk, D., Karpenko, O., ... & Lesyk, R. (2021). Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel 5-Methyl-7-phenyl-3 H-thiazolo [4, 5-b] pyridin-2-ones. *Scientia Pharmaceutica*, 89(4), 52.
15. Holota, S., Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Shepeta, Y., & Lesyk, R. (2021). 5-[4-(tert-Butyl) cyclohexylidene]-2-thioxothiazolidin-4-one. *Molbank*, 2021(4), M1281.

16. Rumynska, T. M., Hural, A. R., Konechnyi, Y. T., Vynnytska, R. B., Lozynskyi, A. V., Salyha, Y. T., ... & Lesyk, R. B. (2021). Microbial biofilms and some aspects of anti-inflammatory drug use. *Biopolymers & Cell*, 37(4), 247.
17. Finiuk, N., Kaleniuk, E., Holota, S., Stoika, R., Lesyk, R., & Szychowski, K. A. (2023). Pyrrolidinedione-thiazolidinone hybrid molecules with potent cytotoxic effect in squamous cell carcinoma SCC-15 cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 92, 117442.
18. Ivasechko, I., Lozynskyi, A., Senkiv, J., Roszczenko, P., Kozak, Y., Finiuk, N., ... & Lesyk, R. (2023). Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano [2, 3-d] thiazoles based on 5-hydroxy-1, 4-naphthoquinone (juglone). *European journal of medicinal chemistry*, 252, 115304.
19. Lozynskyi, A. V., Konechnyi, Y. T., Roman, O. M., Horishny, V. Y., Sabadakh, O. P., Pasichnyk, S. M., ... & Lesyk, R. B. (2023). New polyfunctionalized 2-hydrazinoanthraquinone derivatives as potential antimicrobial agents. *Biopolymers and Cell*, 39(1), 42-53.
20. Senkiv, J., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Khylyuk, D., ...Irving, A.J., Lesyk, R. (2023). Novel putative ligands of Cannabinoid receptors: synthesis and effects on cell signaling and neuronal functions. *Ukrainian Biochemical Journal*, 95(1), 31-43.
21. Konechnyi, Y., Lozynskyi, A., Ivasechko, I., Dumych, T., Paryzhak, S., Hrushka, O., ... & Lesyk, R. (2023). 3-[5-(1 H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-propionic Acid as a Potential Polypharmacological Agent. *Scientia Pharmaceutica*, 91(1), 13.
22. Khamitova, A., Berillo, D., Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Mural, D., Georgiyants, V., & Lesyk, R. Thiadiazole and Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Mini reviews in medicinal chemistry. Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 24(5), 531-545.
23. Корнійчук, О. П., Тимчук, І. В., Павлій, С. Й., & Конечний, Ю. Т. (2023). Інфекції, пов'язані з наданням медичної допомоги, у дітей в Україні протягом 2009–2021 років. *Child's Health*. 2023;18(3):214-218.
24. Finiuk, N., Zelisko, N., Klyuchivska, O., Yushyn, I., Lozynskyi, A., Cherniienko, A., ... & Lesyk, R. (2022). Thiopyrano [2, 3-d] thiazole structures as promising scaffold with anticancer potential. *Chemico-Biological Interactions*, 368, 110246.
25. Rehulka, J., Subtelna, I., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Cherniienko, A., Ivanova, A., Matveieva, M., ... & Lesyk, R. (2022). Anticancer 5-arylidene-2-(4-hydroxyphenyl) aminothiazol-4 (5H)-ones as tubulin inhibitors. *Archiv der Pharmazie*, 355(12), 2200419.
26. Lozynskyi, A., Senkiv, J., Ivasechko, I., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., ... & Lesyk, R. (2022). 1, 4-Naphthoquinone Motif in the Synthesis of New Thiopyrano [2, 3-d] thiazoles as Potential Biologically Active Compounds. *Molecules*, 27(21), 7575.
27. Sydorenko, I., Holota, S., Lozynskyi, A., Konechnyi, Y., Horishny, V., Karkhut, A., ... & Lesyk, R. (2022). 2-(Cyclopropylamino)-5-(4-methoxybenzylidene) thiazol-4 (5 H)-one. *Molbank*, 2022(4), M1478.
28. Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., ... & Lesyk, R. (2022). Development of novel pyridine-thiazole hybrid molecules as potential anticancer agents. *Molecules*, 27(19), 6219.
29. Mishchenko, M., Shtrygol', S., Lozynskyi, A., Hoidyk, M., Khylyuk, D., Gorbach, T., & Lesyk, R. (2022). Evaluation of 5-[(Z)-(4-nitrobenzylidene)]-2-(thiazol-2-ylimino)-4-thiazolidinone (Les-6222) as Potential Anticonvulsant Agent. *Scientia Pharmaceutica*, 90(3), 56.
30. Finiuk, N., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Holota, S., Klyuchivska, O., Kozytskiy, A., Karpenko, O., ... & Lesyk, R. (2022). Novel hybrid pyrrolidinedione-thiazolidinones as potential anticancer agents: Synthesis and biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 238, 114422.
31. Yushyn, I., Holota, S., Ivantsiv, O., & Lesyk, R. (2022). rel-2-[4-Chloro-2-[(5 R, 6 R, 7 S)-6-[5-(4-methoxyphenyl)-3-(2-naphthyl)-3, 4-dihydropyrazole-2-carbonyl]-5-methyl-2-oxo-3, 5, 6, 7-tetrahydrothiopyrano [2, 3-d] thiazol-

7-yl] phenoxy] acetic Acid. Molbank, 2022(3), M1410.

32. Holota, S., Yushyn, I., Gzella, A., & Lesyk, R. (2022). 3-(2-Diisopropylaminoethyl)-5-(4-methoxybenzylidene) thiazolidine-2, 4-dione. Molbank, 2022(3), M1394.

33. Lozynskyi, A., Yushyn, I., Shepeta, Y., Karpenko, O., Gzella, A. K., & Lesyk, R. (2022). Synthesis and structure elucidation of thiopyrano [2, 3-d] thiazole-6-carbonitriles as adducts of Michael reaction. Journal of Molecular Structure, 1256, 132574.

34. Koval, A., Lozynskyi, A., & Lesyk, R. (2022). An overview on 1, 2, 4-triazole and 1, 3, 4-thiadiazole derivatives as potential anesthetic and anti-inflammatory agents. ScienceRise: Pharmaceutical Science, (2 (36)), 10-17.

35. Buzun, K., Gornowicz, A., Lesyk, R., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Gzella, A., Czarnomysy, R., ... & Bielawska, A. (2022). 2-{5-[(Z, 2 Z)-2-Chloro-3-(4-nitrophenyl)-2-propenylidene]-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl}-3-methylbutanoic Acid as a Potential Anti-Breast Cancer Molecule. International Journal of Molecular Sciences, 23(8), 4091.

36. Skóra, B., Lewińska, A., Kryshchyshyn-Dylevych, A., Kaminsky, D., Lesyk, R., & Szychowski, K. A. (2022). Evaluation of anticancer and antibacterial activity of four 4-thiazolidinone-based derivatives. Molecules, 27(3), 894.

37. Yushyn, I., Holota, S., & Lesyk, R. (2022). 2, 2-Dichloro-N-[5-[2-[3-(4-methoxyphenyl)-5-phenyl-3, 4-dihydro-2 H-pyrazol-2-yl]-2-oxoethyl] sulfanyl-1, 3, 4-thiadiazol-2-yl] acetamide. Molbank, 2022(1), M1328.

38. Lozynskyi, A., Karkhut, A., Polovkovych, S., Karpenko, O., Holota, S., Gzella, A. K., & Lesyk, R. (2022). 3-Phenylpropanal and citral in the multicomponent synthesis of novel thiopyrano [2, 3-d] thiazoles. Results in Chemistry, 4, 100464.

Х. Заклучні відомості

Керівник юридичної особи

Зіменковский Борис Семенович
д. фармац. н., 15.00.02

Перелік осіб-виконавців

Конечний Юліан Тарасович

Крищишин-Дилевич Анна Петрівна
(д. фармац. н., 15.00.02)

Лозинський Андрій Володимирович
(к. фармац. н., 15.00.02)

Сеньків Юлія Василівна
(к. б. н.)

Фінюк Наталія Степанівна
(к. б. н., 03.00.02)

Юшин Ігор Михайлович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Лозинський А.В.

Телефон

+38 (063) 351-76-37

Реєстратор

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

