**Міністерство охорони здоров’я України**

**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького**

**РЕФЕРАТ РОБОТИ**

**РОЗРОБКА, СИНТЕЗ ТА БІОЛОГІЧНИЙ СКРИНІНГ КОНДЕНСОВАНИХ І НЕКОНДЕНСОВАНИХ ПОХІДНИХ ТІАЗОЛУ/ТІАЗОЛІДИНОНУ ЯК «ЛІКОПОДІБНИХ» СПОЛУК З ПОЛІФАРМАКОЛОГІЧНИМ ПРОФІЛЕМ**

**АВТОРИ**

1. **Крищишин-Дилевич Анна Петрівна** – кандидат фармацевтичних наук, доцент, докторант кафедри фармацевтичної органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького
2. **Лозинський Андрій Володимирович** – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**Львів – 2020**

**Актуальність роботи.** Розробка сполук із поліфармакологічним профілем є одним із перспективних підходів в пошуку нових лікарських засобів. Ця стратегія є прикладною при пошуку агентів для лікування мультифакторних патологій, таких як хвороба Альцгеймера, атеросклероз, астма, ревматоїдний артрит, діабетичні ускладнення, малярія, туберкульоз, рак, різноманітні захворювання ЦНС, розсіяний склероз, що характеризуються складною етіопатологією. Зважаючи на складний комплекс патофізіологічних змін в організмі спричинений паразитарними інвазіями, зокрема трипаносоміазами та лейшманіозами та онкологічною патологією даний підхід до створення сполук із поліфармакологічним профілем є актуальним й перспективним. В цьому контексті виправданою є концепція використання т.з. «привілегійованих структур», що характеризуються широким спектром біологічної активності, до яких належать похідні 4-тіазолідинону, які завдяки наявності декількох реакційних центрів в базовому гетероциклі відносно легко надаються до хімічної модифікації.

Ще одним напрямком пошуку нових високоактивних сполук є «гібрид-фармакофорний» підхід, який передбачає поєднання в одній молекулі різних фрагментів, що можуть бути частинами, біоміметиками та/або біоізостерами біологічно активних молекул чи лікарських засобів, що дозволяє потенціювати бажану дію чи зумовлює появу нових ефектів. Зазначеній тематиці, зокрема пошуку «гібридних» протипухлинних та протипаразитарних агентів, присвячено ряд фундаментальних досліджень, що свідчать про перспективу створення інноваційних «лікоподібних» молекул шляхом поєднання різних гетероциклічних фрагментів. Ця стратегія є актуальною й для пошуку нових протипаразитарних та протипухлинних агентів.

Похідні 4-тіазолідинонів та їх конденсовані аналоги є об’єктами детальних досліджень, що успішно реалізуються на кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ імені Данила Галицького. Поєднання органічного синтезу та фармакологічного скринінгу (в тому числі, в рамках міжнародних програм) дозволили ідентифікувати значну ефективність 5-іліден-4-тіазолідинонів та їх поліциклічних аналогів як потенційних протипухлинних та протипаразитарних агентів. На основі *in silico* підходів (СOMPARE-аналіз, QSAR, молекулярний докінг) запропоновано ймовірні механізми реалізації протипухлинної та протипаразитарної активності високоактивних похідних з тіазолідиновим фрагментом, що є теоретичною основою для експериментальних досліджень механізмів дії. З огляду на все вище сказане розробка нових протипаразитарних та протипухлинних агентів серед похідних 4-тіазолідинону та споріднених конденсованих систем є актуальним та перспективним завданням медичної хімії як етап створення інноваційних вітчизняних лікарських засобів..

**Головною метою поданої роботи**є спрямований синтез нових похідних тіазоло[4,5-*b*]піридину та тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, а також тіазолідинон/тіазол-індол/імідазотіадіазольних гібридних молекул як потенційних «лікоподібних молекул». Вивчення протипухлинної (*in vitro* та i*n vivo*), протипаразитарноїт активності спрямовані на створення нових ефективних та низькотоксичнихсполук із поліфармакологічним профілем.

**Наукова новизна роботи:**

В роботі здійснено комплексні синтетичні дослідження, що дозволили вперше одержати неописані в літературі функціоналізовані похідні на основі тіазоло[4,5-*b*]піридину та тіопірано[2,3-*d*]тіазолу, а також тіазол/тіазолідинон-феніліндол/імідазотіадіазольні гібридні молекули. Хімічна модифікація отриманих сполук в реакціях алкілювання, ацилювання, [2+3]/[4+2]/[3+3]-гетероциклізацій, Кньовенагеля, реакції Манніха дозволила значно розширити групу похідних названих гетероциклів. Проведений фармакологічний скринінг протипухлинної та протипаразитарної активності новосинтезованих сполук дозволив ідентифікувати ряд високоактивних та малотоксичних агентів із задовільними токсикометричними параметрами.

**Практичне значення** роботи полягає у конкретних досягненнях в рамках концепції «від молекули до лікарського засобу та нового функціонального матеріалу», що включає розробку та застосування нових методів синтезу для одержання біоактивних речовин.

На основі доступних реагентів розроблено препаративні методи одержання похідних на основі тіазолу/тіазолідинону, їх анельованих похідних для спрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Для одержаних у роботі сполук виявлена біологічна активність та ідентифіковані потенційні кандидати у лікарські засоби із протилейшманіозною, антитрипаносомною та/або протипухлинною дією.

Вперше встановлено лінійні та нелінійні кореляції «структура – фармакологічна дія» 4-тіазолідинонів та споріднених гетеросистем, що дозволило здійснити *denovo* дизайн сполук із значним протипаразитарним/протипухлинним ефектом.

**Зміст роботи.** Виходячи з результатів первинного скринінгу диверсифікованих бібліотек сполук на основі 4-тіазолідинону проведено дизайн тіазол/тіазолідинон-феніліндол/імідазотіадіазольних гібридних молекул. Дизайн нових гібридних молекул полягав у синтезі сполук, що вміщують цикли 4-тіазолідону/тіазолу та феніл-індольний чи імідазотіадіазольний фрагменти, зв’язані між собою гідразиновим містком. Цільові тіазолідинон/тіазол-індол/імідазотіадіазольні гібридні молекули синтезовано із тіосемікарбазонів та відповідних [C2]2+-реагентів, таких як α-галогенкарбонові кислоти, *N*-арилмалеїніміди, малеїновий ангідрид, β-ароїлакрилові кислоти та 2-бромо-бутиролактон. Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена методами 1Н та 13С ЯМР-спектроскопії та рентгено-структурний аналізом. Скринінг протипаразитарної активності тіазол/тіазолідинон-феніліндол/імідазотіадіазольних гібридних молекул проводився на найпростіших роду *Trypanosoma – Trypanosoma brucei gambiense* (*Tb gambiense*) та *Trypanosoma brucei brucei (Tb brucei) in vitro*. На першому етапі обчислювалося інгібування росту (виражене у відсотках інгібування) паразитів при дії тестованих сполук у концентраціях 10 мкг/мл і 1 мкг/мл. Для активних сполук вимірювалася концентрація напівмаксимального інгібування IC50. На основі аналізу кореляції «структура – фармакологічна дія» проведене дослідження впливу замісників в пара-положенні фенольного кільця та в *N*3-положенні 4-тіазолідонового кільця на прояв антипаразитарної активності.

Для ідентифікованих сполук-хітів серед тіазол/тіазолідинон-феніліндол/імідазотіадіазольних гібридних молекул проводилося дослідження цитотоксичності на людських первинних фібробластах (клітинна лінія AB943), що дозволило ідентифікувати 5 сполук які характеризувалися високими індексами селективності (ІС > 100), більшість з яких належить до групи похідних (2*E*)-2-[(*E*)-(2-феніл-1*H*-індол-3-іл)метиленгідразоно]тіазолідин-4-ону.

Вивчено взаємодію ізороданіну та альдегідів з дієнофільним фрагментом (2-алілоксибензальдегіду та (±)-цитронелалю), що проходить як «доміно»-реакція Кньовенагеля-*гетеро*-Дільса-Альдера, яка у випадку 2-алілоксибензальдегіду перебігає з утворенням суміші транс/цис-ізомерів у співвідношенні 5:1, (±)-цитронелалю з стереоселективним утворенням rel-(5a*R*,8*R*,9a*R*)-5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*-ізотіохромено[4a,4-*d*][1,3]тіазолу-2-ону. У роботі здійснено структурну модифікацію (5a*RS*,11b*SR*)-3,5a,6,11*b*-тетрагідро-2*Н*,5*Н*-хромено[4',3':4,5]-тіопірано[2,3-*d*]-тіазол-2-ону та 5,5,8-триметил-3,5,5a,6,7,8,9,9a-октагідро-2*H*- ізотіохромено[4*a*,4-*d*]тіазол-2-ону по NH-кислотному центру в положенні 3 базового гетероциклу з утворенням різноманітних 3-заміщених похідних для подальшого фармакологічного скринінгу. Встановлено, що *N*-заміщені хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазоли в *in vitro* дослідженнях показали достатньо високий рівень інгібування росту клітин різних ракових ліній із усередненими показниками logGI50 від −4.49 до −6.22. Найактивнішими похідними були сполуки із естерним, N-трифлюорметилфеніл- та 3,4-дихлорфеніл-ацетамідними фрагментами у молекулах, що характеризувалися цитостатичним ефектом відносно всіх досліджуваних ліній раку. Аналіз результатів дослідження протитрипаносомної активності хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів показав їх суттєвий вплив на *Tb brucei* у концентрації 10 мкг/мл. Найбільш виразний ефект (інгібування на рівні 96-100%) спостерігався для 3-[2-(4-фторо(хлоро)феніл)-2-оксо-етил]-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*Н*,5*Н*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-онів, та аміду 2-(2-оксо-5a*RS*,11b*SR*)-3,5*a*,6,11*b*-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4’,3’:4,5]тіопірано-[2,3-*d*]тіазол-3-іл)ацетатної кислоти. Дослідження протилейшманіозної активності хромено[4’,3’:4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів проводилося у концентрації 50 мкM, внаслідок якого було ідентифіковано 3 високоактивні сполуки, які інгібували ріст *Leishmania major* більш, ніж на 80%.

В умовах реакції [4+2]-циклоконденсації 5-ариліденізороданінів з норборненом в середовищі оцтової кислоти одержано 9-арил(гетерил)-3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.02,10.04,8]-тетрадецен-4(8)-онів та здійснено їх структурну модифікацію у положенні 3 базового гетероциклу.

Нами встановлено, що у спектрах ПМР синтезованих сполук проявляється класична система дублетів, триплетів та мультиплетів при ~1,10-3,30 м.ч. характерних для норборнанового фрагменту. Сигнал протону CH групи зв’язаної з ароматичним циклом утворює дублет при ~3,36-3,98 м.ч. та часто накладається із сигналами норборнанового фрагменту. Сигнал екзоциклічної групи N-CH2-CO відповідає двом дублетам із константою спін-спінової взаємодії ~16,0 Гц, що є зумовлено діастереотопністю протонів метиленової групи. Серед конденсованих похідних на основі тіопіранотіазолу з норнборненовим фрагментом у молекулах було ідентифіковано середню трипаноцидну активність в мікромолярних концентраціях та встановлено ряд закономірностей залежності структура-активність. Зокрема замісники у С9 положенні основного трициклу підвищували активність, наприклад, 5-нітро-2-(2-хлоробензилокси)-фенільний фрагмент чи п-хлорофенільний замісник.

Вивчення взаємодії ариліденпіровиноградних кислот та α,β-ненасичених кетонів і 4-аміно-5*Н*-тіазол-2-ону дозволило встановити, що нагрівання еквімолярних кількостей реагентів в оцтовій кислоті у умовах реакції [3+3]-циклоконденсації призводить до утворення 5,7-діарил-3*H*-тіазоло[4,5-*b*]піридин-2-онів та 2-оксо-7-арил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонових кислот. Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена методами спектроскопії ПМР, хромато-мас-спектрометрії. Так, у спектрах ПМР синтезованих сполук спостерігається характерний субспектр ароматичних протонів в ділянці 7.10-8.00 м.ч., синглет 3-NH протону при 7.80-8.10 м.ч. та широкий синглеткарбоксильної групи при 12.90-13.50 м.ч для сполук.

З метою однозначного підтвердження перебігу наведених вище реакцій та підтвердження структури синтезованих сполук було проведено рентгеноструктурне дослідження ключових сполук. Встанолено, що одним із шляхів оптимізації біологічно активних тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонових кислот є введення у структуру амідної складової, що як підтверджено численними попередніми дослідженнями і призводить до одержання сполук, що мають широкий спектр біологічної активності. Цільові аміди 2-оксо-7-арил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонових кислот для реалізації зазначеної концепції було одержано взаємодією хлорангідриду 2-оксо-7-арил-2,3-дигідротіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонових кислоти з 4-заміщеними анілінами, морфоліном, моноетаноламіном в середовищі безводного діоксану та в присутності триетиламіну. Структура та чистота синтезованих сполук підтверджена методами 1Н та 13С ЯМР-спектроскопії та рентгено-структурним аналізом.

Протипухлинну активність похідних тіазоло[4,4-*b*]піридину вивчали у рамках наукової програми *DTPNCI*. На основі результатів прескринінгу проведено ґрунтовний протипухлинний *in vitro* скринінг двох високоактивних сполук серед похідних тіазолопіридину, який полягав у тестуванні сполуки, що заявляється, на лініях людських ракових клітин у 5 концентраціях при 10-кратному розведенні.

Так, умовах експерименту 7-(4-фторфеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-b]піридин-5-карбонової кислоти (4-хлорфеніл)амід та 7-(4-хлорофеніл)-2-оксо-2,3-дигідро-тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонової кислоти (4-хлорофеніл)амід проявили високу протипухлинну активність на другому етапі при тестуванні на лініях пухлинних клітин в інгредієнті концентрацій 10-4–10-8 моль/л.

Встановлено, що одним із ефективних варіантів покращення біодоступності похідних 4-тіазолідинону є кон’югування лектинів виділених із різних сировинних джерел із альдегідною групою досліджуваних тіопірано[2,3-*d*]тіазол-6-карбальдегідів з аміногрупами білка лектинів в лужному середовищі (рН 9,0) та дослідження дії одержаного кон’югату на ряді ліній клітин раку. Так ковалентне приєднання похідного тіопіранотіазолу Les-1895 до лектинів гороху та арахісу підвищує протипухлинну активність одержаних кон’юґатів. Псевдонормальні клітини HEK 293 є малочутливі до дії лектинів, тоді як клітини аденокарциноми товстої кишки людини HCT 116 виявляли відносно високу чутливість як до лектинів, так і для їх кон’юґатів з протипухлинним препаратом. Для клітин аденокарциноми товстої кишки людини HCT 116 таке підсилення було більшим, ніж у 2 рази відносно маси кон’юґату. Враховуючи те, що випробувані лектини майже не токсичні до нормальних клітин, є можливість зменшити токсичну дію протипулинного препарату на нормальні клітини і підвищити її для пухлиннних, зокрема, для клітин аденокарциноми товстої кишки людини.

**Висновки**

1. Суттєво розвинуто ключові етапи системи створення нових лікоподібних молекул, а саме: органічний синтез, встановлення кореляцій будова – активність та механізмів дії, дизайн та структурна оптимізація.
2. На основі системного поєднання методів фармакологічного скринігу, досліджень кореляції «структура-дія» і біологічних випробувань *in vitro* та *in vivo* окреслено пріоритетні види активності для класів вивчених гетероциклів та експериментально встановлено для одержаних сполук антилейшманіозну, антитрипаносомну та протипухлинну активності на фоні низьких токсикометричних параметрів. Виявлено «сполуки-хіти» для подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул як потенційних лікарських засобів.
3. Проведено системні дослідження зі створення різних типів носіїв, потенційних лікоподібних молекул на основі конденсованих похідних на основі 4-тіазолідинонувикористовуючилектини із різних сировинних джерел. Встановлено значну протиракову активність одержаних кон’югатів відносно клітин аденокарциноми товстої кишки людини HCT 116.
4. Результати наукових досліджень, що виконувались впродовж 2008-2019 років, викладено в 2 монографіях і колективних монографіях, 23 статтях. За результатами наукових досліджень одержано 1 патент. Індекс Гірша (Scopus) всіх публікацій, які включені до роботи – 8, їх індекс цитування дорівнює 315. Загальна кількість публікацій претендентів в базі даних Scopus складає 35, а кількість їх цитувань – 365, сумарний індекс Гірша членів авторського колективу становить 14 (Крищишин-Дилевич А.П. – 8, Лозинський А.В. – 6).

|  |
| --- |
| Крищишин-Дилевич А.П.  Лозинський А. В. |

**Перелік наукових публікацій претендентів**

1. **Kryshchyshyn, A.**, Kaminskyy, D., Karpenko, O., Gzella, A., Grellier, P., & Lesyk, R. (**2019**). Thiazolidinone/thiazole based hybrids–New class of antitrypanosomal agents. ***European journal of medicinal chemistry***, *174*, 292-308. (IF 4.833)
2. Lesyk, R., Kaminskyy, D., & Kryshchyshyn, A. (2019). Design and development of new thiazolidinone-based drug-like molecules. *Biopolymers and Cell*, *35*(3), 222.
3. Kryshchyshyn, A., Roman, O., Lozynskyi, A., & Lesyk, R. (2018). Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as new efficient scaffolds in medicinal chemistry. *Scientia pharmaceutica*, *86*(2), 26.
4. Kryshchyshyn, A., Kaminskyy, D., Nektegayev, I., Grellier, P., & Lesyk, R. (2018). Isothiochromenothiazoles - A Class of Fused Thiazolidinone Derivatives with Established Anticancer Activity That Inhibits Growth of Trypanosoma brucei brucei. *Scientia pharmaceutica*, 86(4), 47.
5. **Kryshchyshyn, A.,** Devinyak, O., Kaminskyy, D., Grellier, P., & Lesyk, R. (**2018**). Development of Predictive QSAR Models of 4-Thiazolidinones Antitrypanosomal Activity Using Modern Machine Learning Algorithms. ***Molecular informatics***, 37(5), 1700078. (IF 1.955)
6. Szychowski, K.A., Leja, M.L., Kaminskyy, D.V., **Kryshchyshyn, A.P.**, Binduga, U.E., Pinyazhko, O.R., ... & Gmiński, J. (**2017**). Anticancer properties of 4-thiazolidinone derivatives depend on peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARγ). ***European journal of medicinal chemistry***, 141, 162-168. (IF=4.833)
7. Kaminskyy, D., **Kryshchyshyn, A.,** & Lesyk, R. (**2017**). Recent developments with rhodanine as a scaffold for drug discovery. ***Expert opinion on drug discovery***, 12(12), 1233-1252. (IF 4.692)
8. **Kryshchyshyn, A. P.,** Atamanyuk, D. V., Kaminskyy, D. V., Grellier, P., & Lesyk, R. B. (**2017**). Investigation of anticancer and anti-parasitic activity of thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles bearing norbornane moiety. ***Biopolymers and Cell***, 33(3), 183-205.
9. Kaminskyy, D., **Kryshchyshyn, A.,** & Lesyk, R. (**2017**). 5-Ene-4-thiazolidinones – An efficient tool in medicinal chemistry. ***European journal of medicinal chemistry***, 140, 542-594. (IF=4.833)
10. **Kryshchyshyn, A.,** Kaminskyy, D., Grellier, P., & Lesyk, R. (**2014**). Trends in research of antitrypanosomal agents among synthetic heterocycles. ***European journal of medicinal chemistry,*** 85, 51-64. (IF=4.833).
11. **Крищишин, А.П.**, Камінський, Д.В., Зеліско, Н.І., Хилюк, Д.В., Грельє, Ф., Лесик, Р.Б. (**2013**) Вивчення протитрипаносомної активності тіазолідинонів та споріднених гетероциклічних систем. ***Журнал органічної та фармацевтичної хімії***, 13, 57-62.
12. **Kryshchychyn, A**., Atamanyuk, D., Lesyk, R. Fused thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives as potential anticancer agents. (**2012**). ***Scientia Pharmaceutica***, 80(3), 509-529.
13. Lesyk, R.B., Zimenkovsky, B.S., Kaminskyy, D.V., **Kryshchyshyn, A.P.**, Havryluk, D.Y., Atamanyuk, D.V., Subtel’na, I.Y., Khyluk, D.V. (**2011**). Thiazolidinone motif in anticancer drug discovery. Experience of DH LNMU medicinal chemistry scientific group, *Biopolymers and Cell,* 27(2), 107-117.
14. Matiychuk, V.S., Lesyk, R.B., Obushak, M.D., Gzella, A., Atamanyuk, D.V., Ostapiuk Y.V., **Kryshchyshyn A.P**. (**2008**). A new domino-Knoevenagel–hetero-Diels–Alder reaction. ***Tetrahedron letters***, 49, 4648-4651. (IF=2.259).
15. **Lozynskyi, A.,** Zimenkovsky, B., Ivasechko, I., Stoika, R., Lesyk, R**. (2019).** Synthesis and cytotoxicity of new 2-oxo-7-phenyl-2,3-dihydrothiazolo[4,5-*b*]pyridine-5-carboxylic acid amides, ***Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related Elements****,* 194 (12), 1149-1157. (IF 0,78)
16. Antonyuk, V. O., Skorohyd, N. R., **Lozynskyi, A. V**., Antonyuk, R. V., Lesyk, R. B., & Stoika, R. S. (**2019**). Use of lectins as vector molecules for delivery of drugs to cells and tissues. Report 2. ***Biopolymers and Cell***, 35(1), 54-63.
17. **Lozynskyi**, **A**., Zimenkovsky, B., Radko, L., Gzella, A.K., Lesyk, R. (**2018**). Synthesis and cytotoxicity of new thiazolo[4,5-*b*]pyridine-2(3*H*)-one derivatives based on α,β-unsaturated ketones and α-ketoacids, ***Chemical Papers***, 72(3). 669-681. (IF 1,24)
18. Antonyuk, V.O., Klyuchivska, O.Yu., Antonyuk, R.V., **Lozynskyi, A.V.**, Pohranychna, Kh.R., Lesyk, R.B., Stoika, R.S. (**2016**). Use of lectin as a vector molecule for delivery of medicinal products to cells and tissues, ***Biopolymer and Cell***, 32 (6), 461-467.
19. **Lozynskyi, A**., Zimenkovsky, B., Karkhut, A., Polovkovych, S., Gzella, A.K., Lesyk, R. (**2016**). Application of the 2(5*H*)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles via the *hetero*-Diels–Alder reaction and related tandem processes. *Tetrahedron Letters*, 57(30), 3318-3321. (IF=2.259).
20. **Lozynskyi, A.**, Golota, S., Zimenkovsky, B., Atamanyuk, D., Gzella, A., Lesyk, R. **(2016).** Synthesis, anticancer and antiviral activities of novel thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-6-carbaldehydes. ***Phosphorus, Sulfur, Silicon and Related Elements***, 191 (9), 1245-1249. (IF 0,78)
21. **Lozynskyi, A.V**., Kaminskyy, D.V., Romanchyshyn, K.B.Email Author, Semenciv, N.G., Ogurtsov, V.V., Nektegayev, I.O., Lesyk, R.B. (**2015**). Screening of antioxidant and anti-inflammatory activities among thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles. ***Biopolymers and Cell***, 31(2), 131-137.
22. **Lozynskyi, A.**, Zimenkovsky, B., Gzella, A.K. (**2015**). Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new 2*H*,5*H*-chromeno[4’,3’:4,5]thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles via tandem hetero-Diels-Alder-hemiacetal reaction, ***Synthetic Communications****,* 45 (19), 2266-2270. (IF 1,43)
23. **Lozynskyi, A.**, Zimenkovsky, B., Nektegayev, I., Lesyk, R. (**2015**). Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles as potential biologically active compounds, ***Heterocyclic Communications***, 21 (1), 55-59. (IF 0,81)
24. **Lozynskyi, A**., Zimenkovsky B., Lesyk R. (**2014**). Synthesis and anticancer activity of new thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles based on cinnamic acid amides, ***Scientia Pharmaceutica***, 80(4), 723-733.

Монографії (розділи)

1. R. Lesyk, B. Zimenkovsky, D. Kaminskyy, **A. Kryshchyshyn**, D. Havrylyuk, N. Zelisko, O. Devinyak, D. Khylyuk, O. Roman, **A. Lozynskyi,** M. Lelukh, M.N. Woityra. 4-Thiazolidinone-based Michael acceptors as tool for anticancer agents design //in "Modern Directions in Chemistry, Biology, Pharmacy and Biotechnology" ed. Volodymyr Novikov , Lviv .:Lviv Polytechnic Publishing House, 2015, p. 102-109.
2. Д.В. Атаманюк, **А.П. Крищишин**, Б.С. Зименковский, Р.Б. Лесык. Синтез и фармакологические свойства конденсированных полициклических соединений на основе тиазолидинонов // в кн. "Химия и биологическая активность азолов. Избранные обзоры" (под. ред. В. Броварца, В. Зябрева), LAP Lambert Academic Publishing, 2014, с. 339-390. ISBN 978-3-659-55188-8.

Патенти

1. Патент України №98037, **заявка №u201412827 від 01.12.14р.** на корисну модель “5-(1-Феніл-2-меркапто-1,3,4-триазоліл-метилен)-9-(4'-хлоро­феніл)-3,7-дитіа-5-азатетрацикло-[9.2.1.02,10.04,8]тетрадецен-4(8)-он-6, що проявляє протипухлинну активність”, автори Зіменковський Б.С., Лесик Р.Б., **Крищишин А.П.**, Камінський Д.В., Нєктєгаєв І.О., опубл.10.04.2015р. в бюл. №7.