

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Спрямований синтез похідних тiazолідину з поліфармакологічними властивостями як потенційних лікарських засобів

Автори:

КРИЩИШИН-ДИЛЕВИЧ Анна Петрівна – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЛОЗИНСЬКИЙ Андрій Володимирович – кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Структура дослідження

Синтез гібридних молекул на основі п'ятичленних гетероциклів та конденсованих похідних на основі тiazолідину

Синтез 4-тіазолідинон/тіазол-феніліндол/імідазотіадиазольних гібридних молекул

Одержання похідних ізотіохромено[3,4-*d*]тіазолу та тіопірано[2,3-*d*]тіазолів як потенційних біологічно активних сполук

Синтез похідних на основі тiazоло[4,5-*b*]піридину

Тестування фармакологічної активності нових сполук

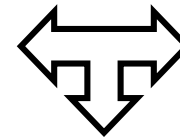
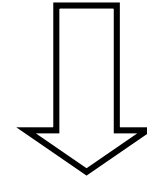
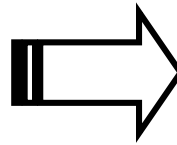
*Противухлинна
антитрипаносомна
проти лейшманійна
активності*

Встановлення
залежності
структура-дія

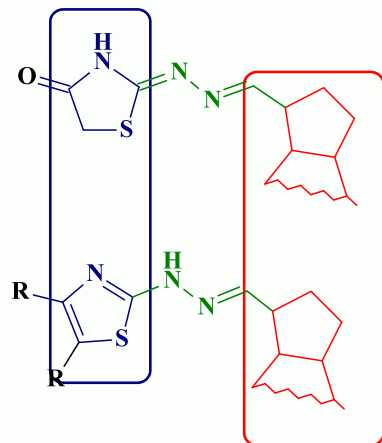
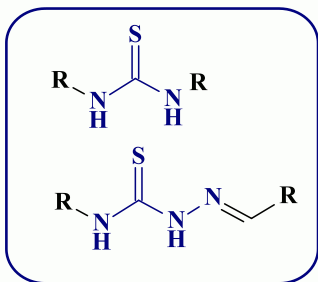
Сполуки-
лідери

Хімічна оптимізація структури

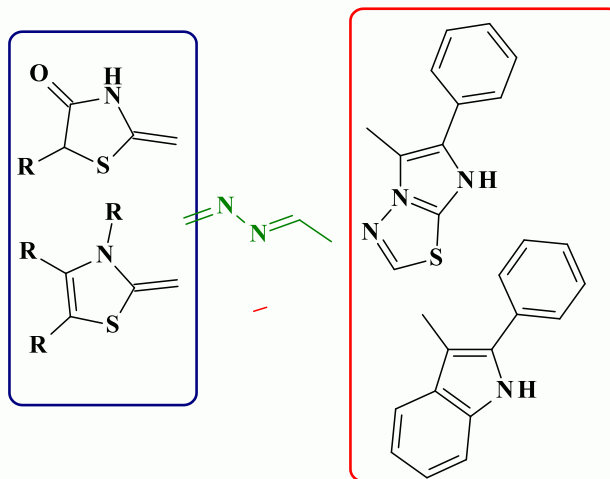
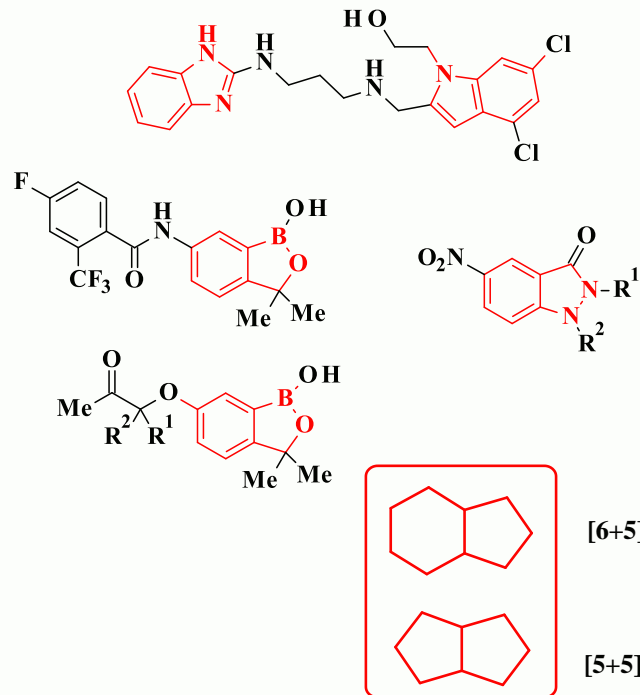
Фармакологічні
дослідження



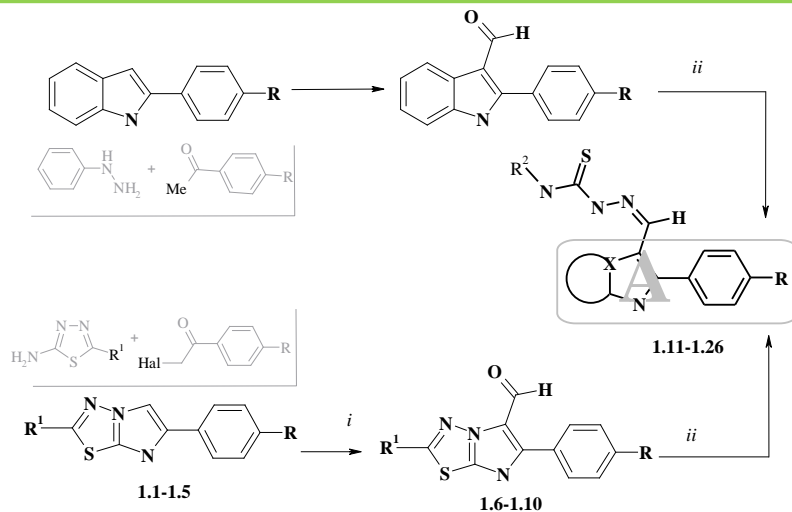
**Загальна схема
дизайну гібридних
молекул на основі
п'ятичленних
гетероциклів**



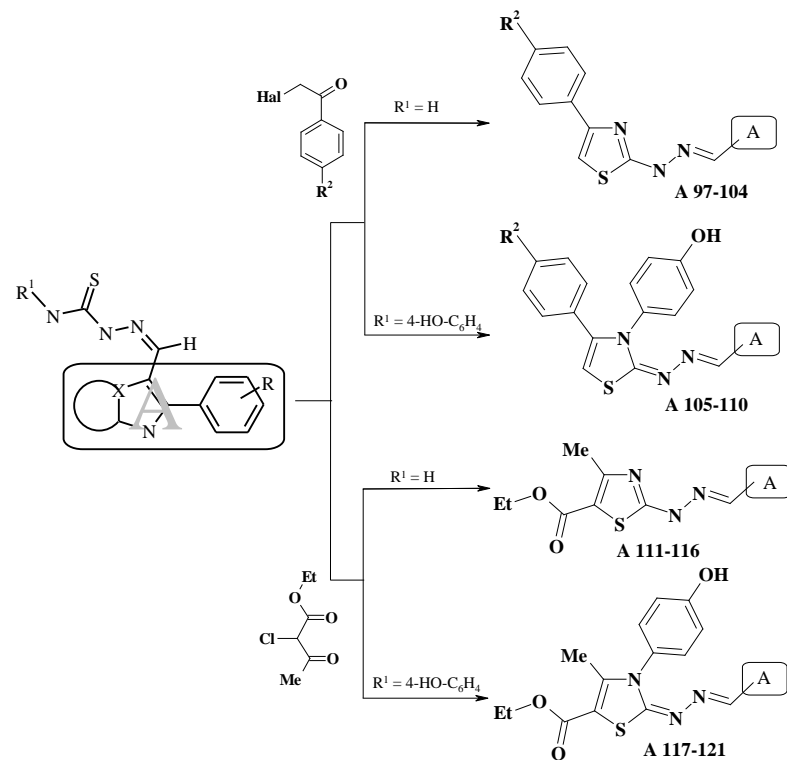
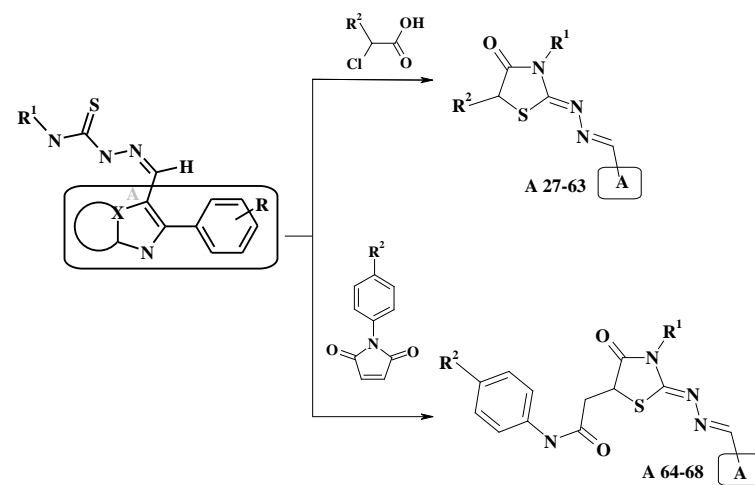
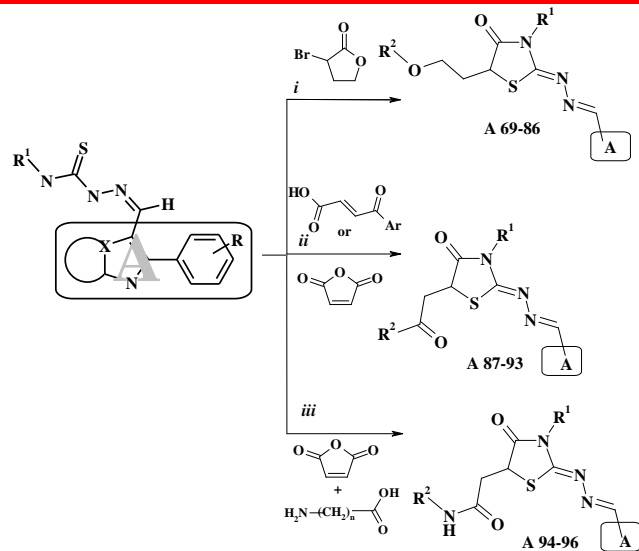
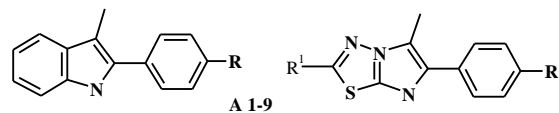
Гетероциклічні сполуки із протитрипаносомною активністю



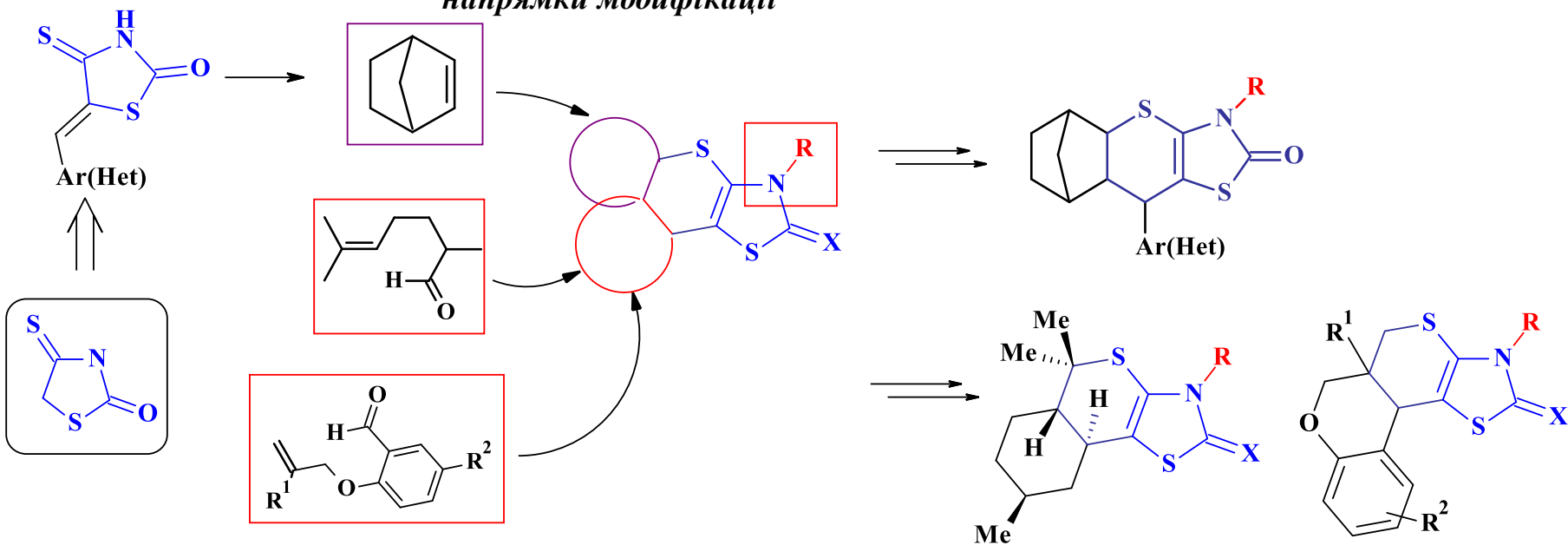
Синтез 4-тіазолідинон/тіазол-феніліндол/імідазотіадіазольних гібридних молекул



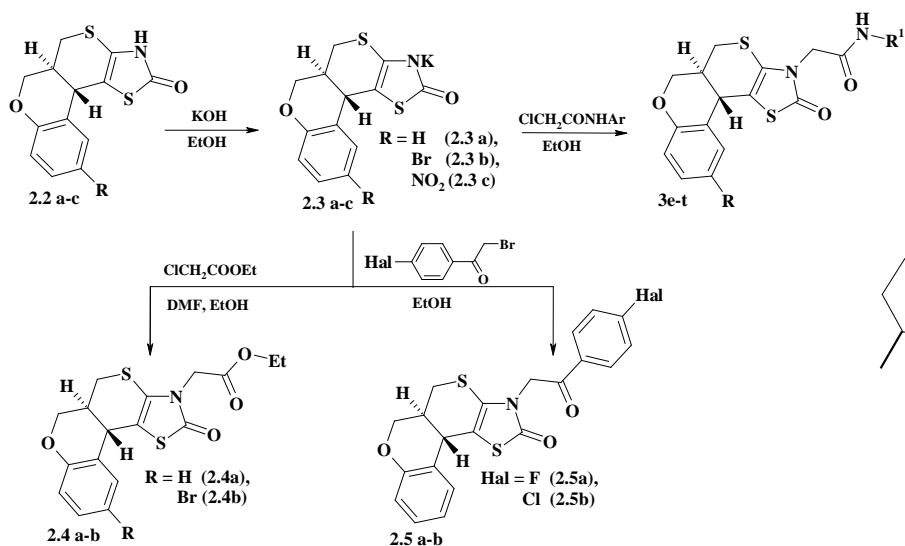
A =



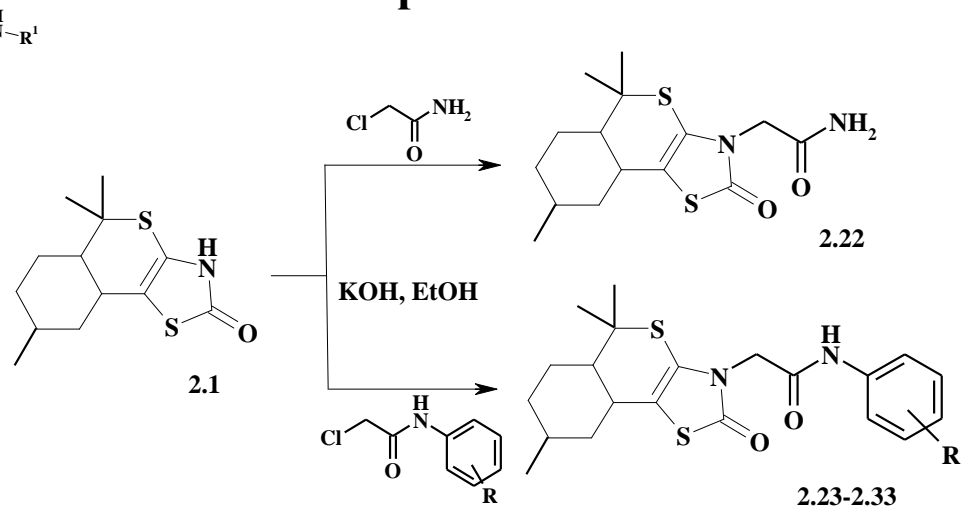
Загальна схема дизайну нових похідних тіопіранотіазолу напрямки модифікації



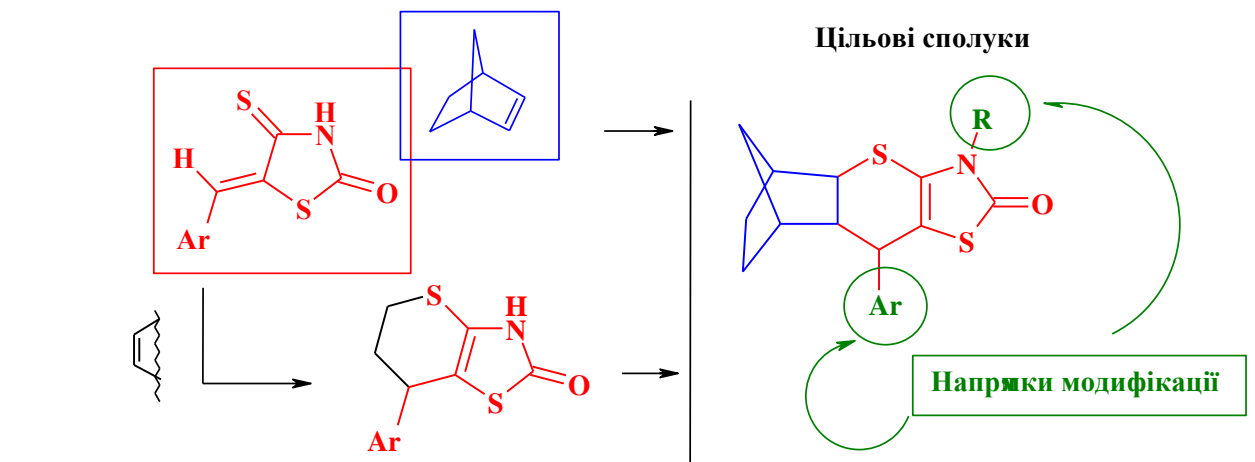
Синтез 3-*N*-заміщених хроменотіопіранотіазолів



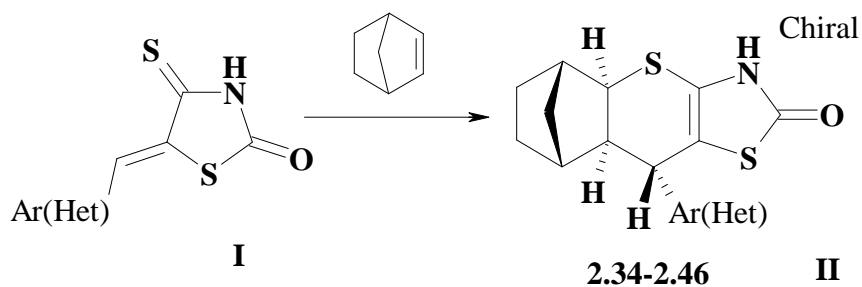
Синтез 3-*N*-заміщених ізотіохроменотіазол-2-онів



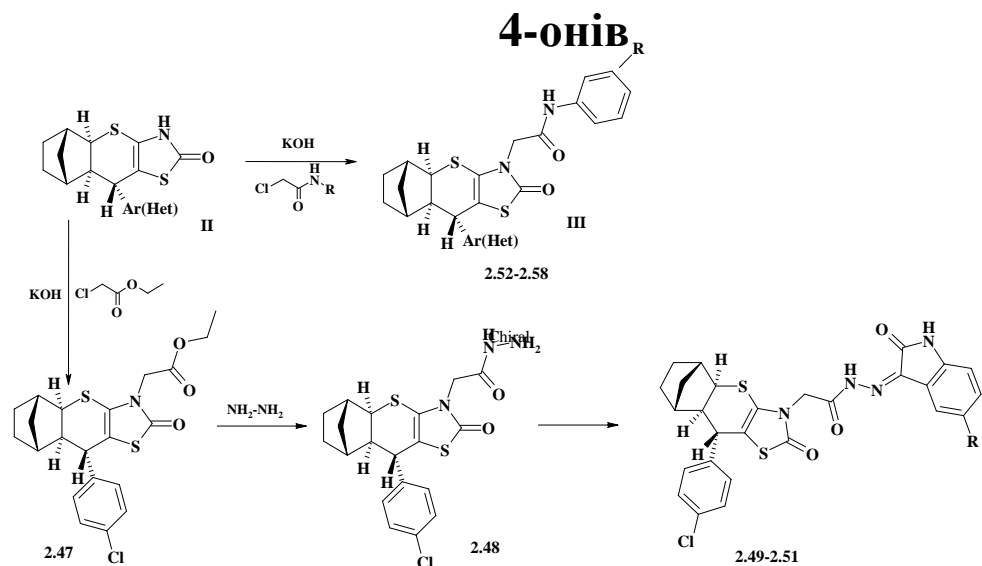
Загальна схема отримання нових похідних тiazолотіопіранів із норборнановим фрагментом



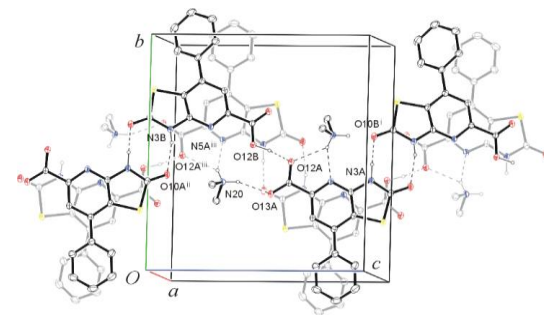
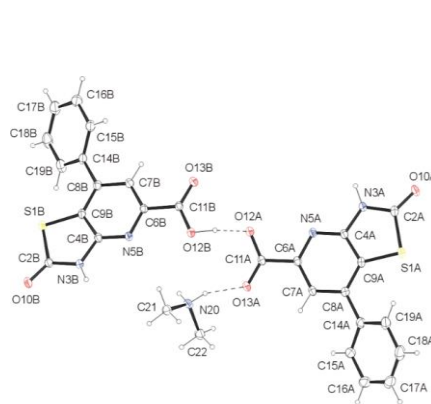
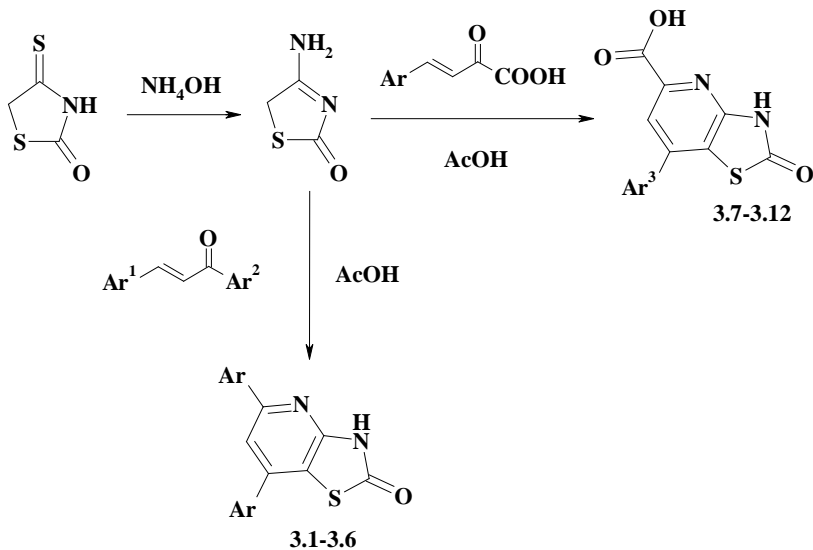
Синтез цільових 9-арил(гетерил)-азатетрациклотетрадецен-4-онів



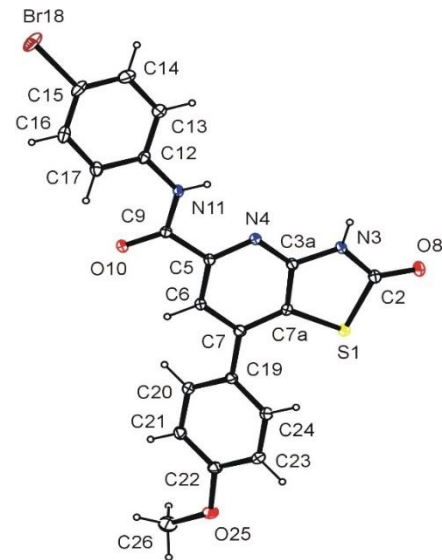
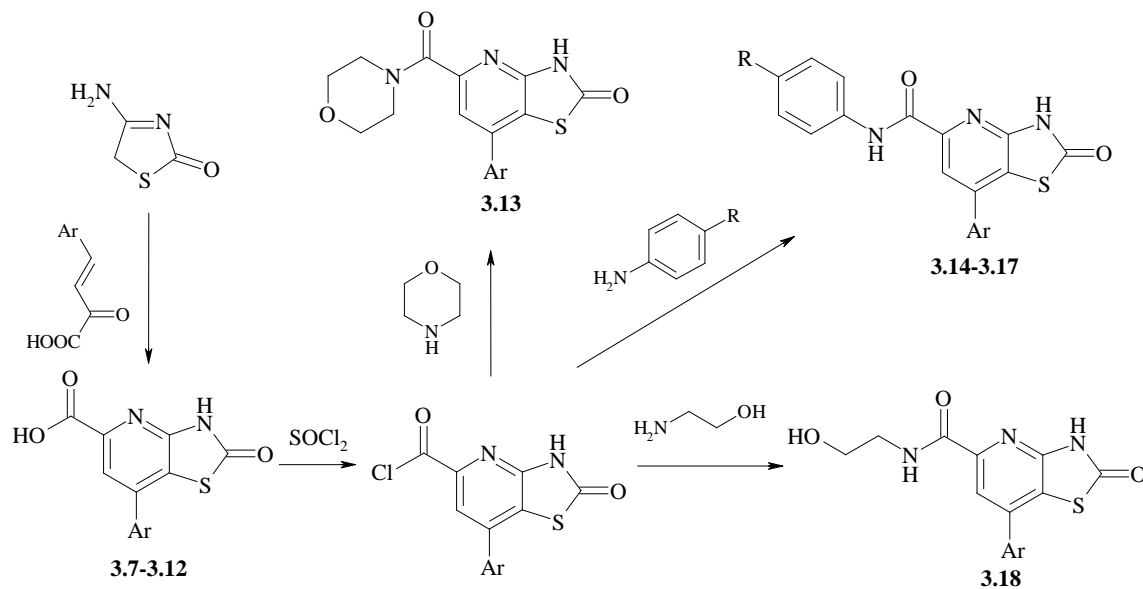
Загальна схема синтезу N-заміщених 9-арил(гетерил)-азатетрациклотетрадецен-4-онів



Синтез похідних 5,7-діарил-тіазоло[4,5-*b*]піридину та 7-арил-тіазоло[4,5-*b*]піридин-5-карбонових кислот



Рентгенограма сполуки 3.7



Рентгенограма сполуки 3.17

Загальні результати фармакологічного скринінгу синтезованих сполук

Вид активності	Сполуки кандидати	Сполуки з високим рівнем активності, (%)
Протипухлинна	30	6 (20%)
Антитрипаносомна	137	27 (20%)
Протилейшманійна	13	3 (23%)

Протипухлинна активність синтезованих сполук вивчались методом високоефективного біологічного скринінгу згідно міжнародних наукових програм Національного інституту здоров'я США – DTP (*Developmental Therapeutic Program*) Національного інституту раку США та Інституті біології клітини НАН України.

Антитрипаносомна активність сполук вивчалась в Національному музеї природничої історії (Париж, Франція), професор *Філіп Грельє (Philippe Grellier)*.

Протилейшманійна активність сполук вивчалась в Університеті Палацького (Оломоуц, Чеська Республіка).

Скринінг протипухлинної активності синтезованих сполук

National Cancer Institute (USA) *Developmental Therapeutic Program*

I етап

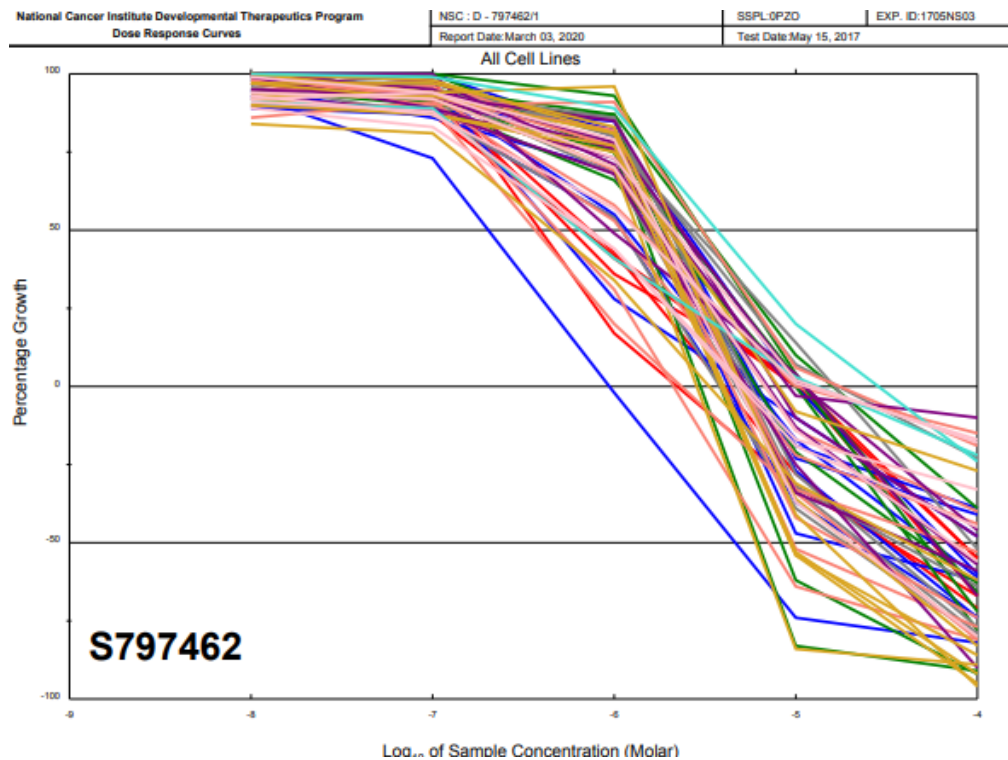
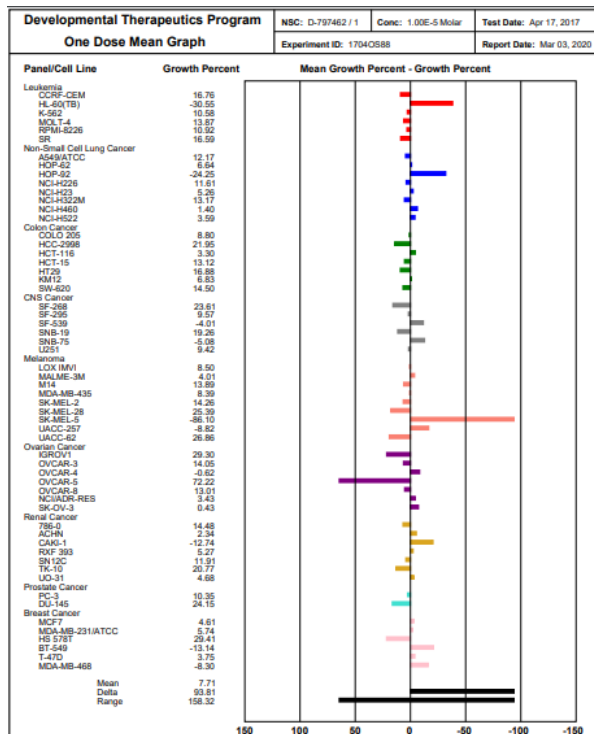
30 сполук

II етап

4 сполука

Тестування в одній концентрації – 10^{-5} моль/л на 60-ти лініях ракових клітин (оцінка відсотку росту клітин)

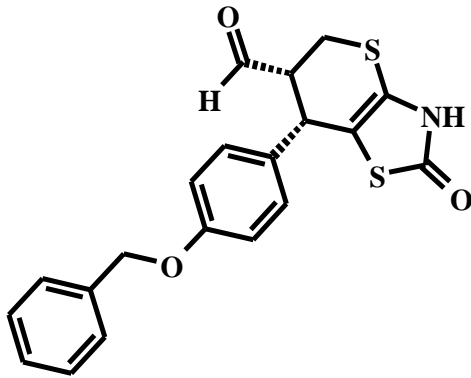
Тестування в у п'яти різних концентраціях при 10-кратному розведенні



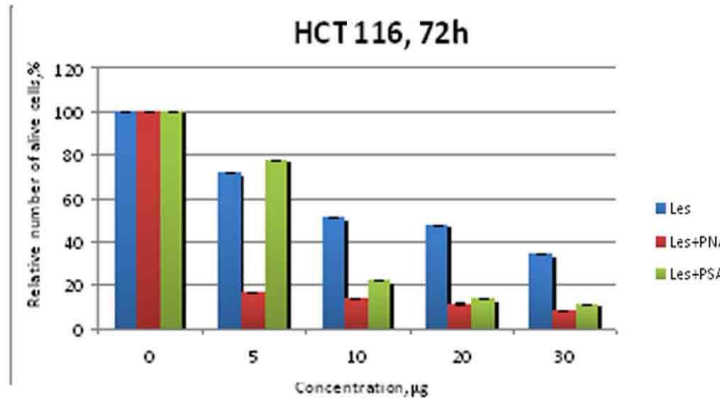
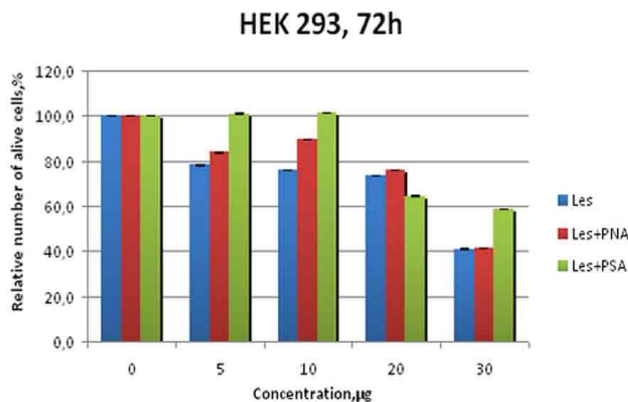
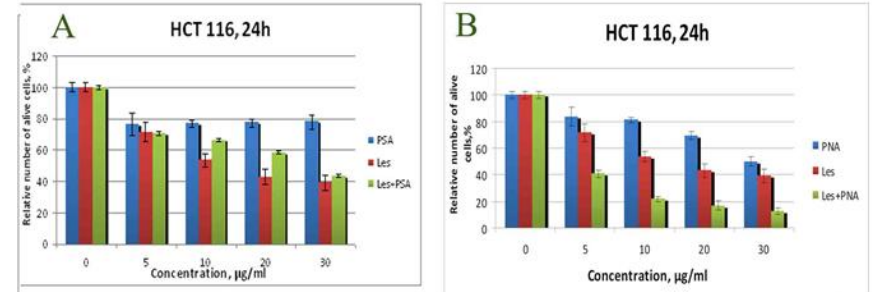
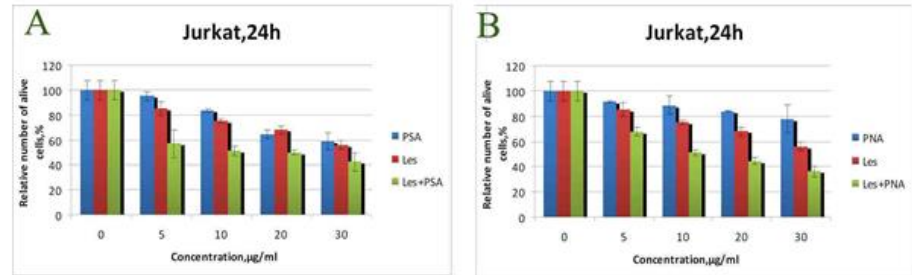
Протокол NCI сполуки 3.14 (I та II етап)

Скринінг антипроліферативної активності тіапірано[2,3-*d*]тіазольних конюгатів із лектинами

Вивчення антипроліферативної активності проводилось на Т-лімфобластній лейкемії людини **Jurkat**, лінії аденокарциноми товстої кишки людини **HCT 116** та псевдонормальних клітинах ембріона нирок людини (**HEK 293**).



Структура сполуки *Les-1895*

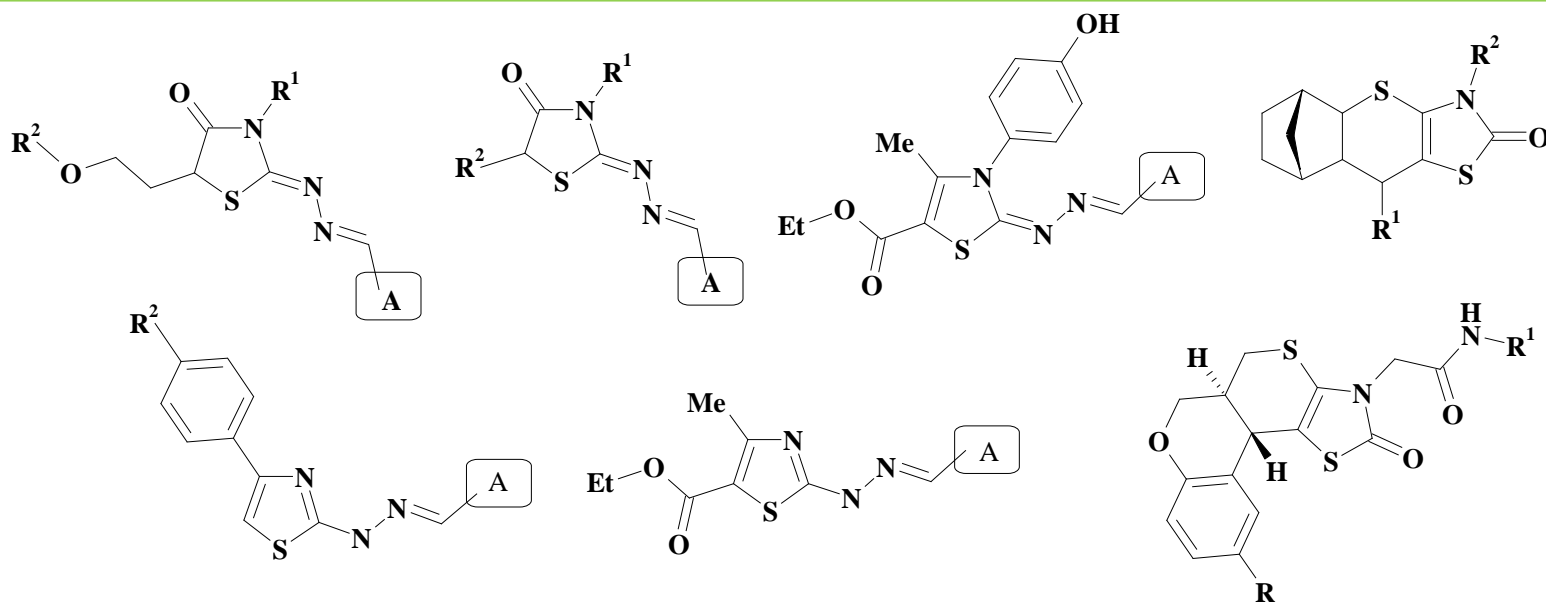


Дослідження антитрипаносомної активності синтезованих сполук

Вивчення антитрипаносомної активності сполук проводилось в Національному музеї природничої історії (Париж, Франція), професор *Філін Грельє (Philippe Grellier)* на штамі *Trypanosoma brucei gambiense* TBG (*Feo strain* та *Trypanosoma brucei brucei* .

Для сполук, які продемонстрували значну трипаноцидну активність в концентрації 10 мкг/мл (> 40-50% інгібування росту) проводили визначення інгібуючої концентрації IC_{50} .

Базові фрагменти сполук з експериментально встановленим трипаноцидним ефектом серед гібридних молекул на основі п'ятичленних гетероциклів та конденсованих похідних тiazолідину



Скринінг протилейшманійної активності синтезованих сполук

Напівмаксимальні інгібуючі концентрації обчислені для досліджуваних ізотіохроменотіазолів промастиготів *Leishmania major*

Сполука	<i>Leishmania major</i> (Friedlin V1 strain)			Гостра токсичність LD ₅₀ , мг/кг
	% інг. (50 мкМ)	IC ₅₀ , мкМ	Стандартне відхилення (±)	
2.1	нд	нд		240
2.22	нд	нд		нд
2.23	84.3	8.68	1.34	нд
2.24	нд	нд		нд
2.25	нд	нд		нд
2.26	нд	нд		нд
2.27	59.4	19.76	5.05	нд
2.28	нд	нд		нд
2.29	нд	нд		320
2.30	нд	нд		480
2.31	нд	нд		нд
2.32	94.9	17.97	3.99	нд
2.33	94.3	14.42	1.29	270
Ніфуртимокс				

ВИСНОВКИ

- Опрацьовано оригінальні регіо- та стереоселективні методи синтезу гетероциклічних сполук, що базуються на реакціях [2+3]-, [2+4]- та [3+3]-циклоприєднання.
- Вперше одержано серії нових гібридних молекул, що вміщують у структурі фармакологічно привабливі фрагменти тiazолу, 4-тіазолідинону, тіопіранотіазолу, тіазолопіридину, індолу, імідазотіадіазолу.
- Одержано близько 200 нових гетероциклічних молекул для фармакологічних досліджень.
- Протиракова активність вивчалась у Національному інституті раку США (програма DTP NCI) на 60 лініях клітин лейкемії, меланоми, раку легень, кишківника, ЦНС, яєчників, нирок, простати та молочної залози та Інституті біології клітини НАН України.
- Дослідження протипаразитарної активності (*in vitro*) проводилося на найпростіших роду *Трипаносома* і роду *Лейшманія* та у результаті скринінгу виділено ряд активних сполук із мікромольними значеннями IC₅₀ та задовільними індексами селективності, що свідчить про перспективу зазначеного класу гетероциклів для дизайну потенційних протипаразитарних агентів.
- В результаті проведених біологічних досліджень ідентифіковано понад 30 високоактивних та низькотоксичних сполук, що проявили протиракову та протипаразитарну дію у мікромольних та субмікромольних концентраціях, що є підставою для їх поглибленого вивчення як потенційних лікарських засобів.

•За результатами представленої роботи опубліковано ряд наукових статей, з яких близько 80% у міжнародних (англомовних) рецензованих виданнях з імпаکت-факторами (0,7-4,8).

•Кількість публікацій за роботою: 25, в т.ч. 2 монографії, 23 статей включені до бази даних Scopus (13 – у англомовних журналах з імпакт-фактором).

IF= 4.833



IF= 4.692



IF= 2.259



IF= 1.955

