

Міністерство охорони здоров'я України

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РЕФЕРАТ РОБОТИ

**АЗАГЕТЕРОЦИКЛИ. ПОШУК ВИСОКОАКТИВНИХ МОЛЕКУЛ ЯК
ПОТЕНЦІЙНИХ КАНДИДАТІВ У ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ**

АВТОРИ

1. **Конечний Юліан Тарасович** – доктор філософії, доцент кафедри мікробіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
2. **Юшин Ігор Михайлович** – доктор філософії, асистент кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
3. **Половкович Святослав Володимирович** – доктор хімічних наук, доцент, професора кафедри технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка».

Львів – 2024

Актуальність роботи. Одержання нових сполук із поліфармакологічним профілем є одним із перспективних підходів в пошуку нових лікарських засобів. За рекомендацією ВООЗ, нові синтетичні молекули з протимікробною дією є одним з основних короткотермінових підходів боротьби з антибіотикорезистентністю збудників інфекційних хвороб, як основної причини смертності у світі до 2050 року, що перевищить смертність від онкологічних захворювань. Зважаючи на цілий комплекс патофізіологічних змін в організмі спричинених онкологічною патологією, інфекційними та паразитарними захворюваннями розробка молекул із поліфармакологічним профілем є актуальним й перспективним завданням. У цьому контексті виправданою є концепція використання т.з. «привілейованих структур», що характеризуються широким спектром біологічної активності, до яких належать азотвмісні гетероцикли. Проблемою синтезу, вивчення фармакологічної активності та впровадження в медичну практику азагетероциклів займаються ряд провідних фармацевтичних компаній та лабораторій світу: Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd., (Tochigi, Японія), Dr. Reddy's Research Foundation (Індія), Central Pharmaceutical Research Institute (Osaka, Японія), Wyeth-Ayerst Research, Inc. (Princeton, New Jersey, США), Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd. (Ibaraki, Японія); Pharma-Forschung, Ciba-Geigy AG (Basel, Швейцарія), Warner-Lambert Co. (США) та багато інших. Висока активність наведених вище наукових колективів зумовила ряд принципово нових наукових рішень, які привели до впровадження у медичну практику цілої групи інноваційних лікарських засобів, серед яких гіпоглікемічні (піоглітазон та його аналоги), інгібітори альдозоредуктази (епальрестат), подвійні інгібітори COX-2/5-LOX (дарбуфелон), діуретики нового покоління (етозолін), тощо.

Останніми роками одним з успішних напрямків дизайну структури потенційних лікарських засобів 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 появу нових ефектів. Ця стратегія є актуальною для пошуку нових високоактивних сполук на основі азагетероциклів як ефективних біофорів. Так, сучасні дослідження фармакологічного потенціалу дозволили суттєво розширити спектр їх активності, включно із протираковою, антиоксидантною, протизапальною, антибактеріальною та протигрибковою, противірусною, протипаразитарною, протитуберкульозною, тощо. Поряд з цим отримані незаперечні докази афінності цих похідних до біомішеней, що беруть участь у біохімічних процесах росту пухлинних клітин (TNF- α -TNFRc-1, JSP-1, антиапоптичний комплекс Bcl-XL-BH3), життєвому циклі мікроорганізмів (UDP-NmurNAc/L-Ala-лігази), розвитку запальних станів (COX-2/5-LOX) та у розвитку цукрового діабету II типу (PPAR γ). Оцінка антимікробної активності також є актуальною та перспективною для азагетероциклів. Було виявлено декілька β -лактамаз, сортазу А (SrtA), пептиддеформілазу, білок маннозилтрансферазу 1, UDP-галактопіранозну мутазу (UGM), Інгібітори синтази UDP-N-ацетилмурамату/L-аланінлігази (MurC) та доліхолфосфатманози. З огляду на все вище сказане розробка нових протипухлинних та антимікробних агентів серед нових азагетероциклів та споріднених конденсованих систем є актуальним та перспективним завданням

медичної хімії як етап створення інноваційних вітчизняних лікарських засобів з політаргетною дією.

Серед вітчизняних закладів у дослідженні азагетероциклів як потенційних лікарських засобів вагоме місце належить кафедрі фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та кафедрі технології біологічно активних сполук фармації та біотехнології Національного університету «Львівська політехніка», що обґрунтовано понад 50-річними традиціями наукової школи. Останніми десятиліттями раціональне поєднання органічного синтезу та фармакологічного скринінгу (в тому числі в рамках міжнародних програм Національного інституту здоров'я США, програм українсько-французького наукового співробітництва, проектів НФДУ) дозволили виокремити азагетероцикли та їх поліциклічні похідні як потенційні протипухлинні та протимікробні агенти. На основі *in silico* підходів (COMPARE-аналіз, QSAR, молекулярний докінг) запропоновано ймовірні механізми реалізації біологічної дії високоактивних похідних, що є теоретичною основою для експериментальних досліджень механізмів дії. З огляду на все вище сказане розробка нових агентів з поліфармакологічним профілем серед азагетероциклічних похідних є актуальним та перспективним завданням медичної хімії як етап створення інноваційних вітчизняних лікарських засобів.

Головною метою поданої роботи є спрямований синтез нових неконденсованих/конденсованих піразолінвмісних тіазолідинових та тіазольних гетероциклічних систем та нових азагетероциклів як потенційних «лікоподібних молекул». Вивчення протипухлинної (*in vitro* та *in vivo*), протимікробної, протигрибової, агрегаційної і протизапальної активностей спрямовані на створення нових ефективних та низькотоксичних сполук із поліфармакологічним профілем.

Наукова новизна роботи:

В роботі здійснено комплексні синтетичні дослідження, що дозволили вперше одержати неописані в літературі гібридні молекули на основі п'ятичленних гетероциклів, а також серію нових конденсованих та екзофункціоналізованих азагетероциклічних похідних. З цією метою було проведено високоефективні реакції [2+3]-циклоконденсації, азосполучення, гідролізу, амінолізу, нуклеофільного заміщення, алкілювання, ацилювання, реакції Кньовенагеля, Кляйзена-Шмідта, *гетеро*-Дільса-Альдера, [3+2] циклоприєднання, Pd-каталізовану реакцію Бухвальда-Хартвіга.

Проведений фармакологічний скринінг синтезованих азагетероциклів дозволили виділити ряд перспективних агентів з протипухлинною, протимікробною, протигрибовою і протизапальною діями, що свідчить про перспективність цього класу сполук в пошуку нових лікарських засобів.

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.

Найважливішими розробками в галузі медичної хімії є розробка нових синтетичних підходів із застосуванням мультикомпонентних, однореакторних, тандемних і доміно-варіантів постановки хімічних перетворень в синтезі

складних поліциклічних азогетероциклів. На основі доступних реагентів розроблено препаративні методи одержання похідних на основі конденсованих та екзофункціоналізованих азогетероциклічних похідних хінонів, хіноксалінів і 1,3,5-тріазину, піразолінвмісних тіазолідинових та тіазольних гетероциклічних систем для спрямованого синтезу біологічно активних сполук.

Зміст роботи. Робота присвячена пошуку стратегії розробки нових синтетичних підходів та нових шляхів використання реакцій нуклеофільного заміщення, циклоконденсації і циклоприєднання із застосуванням мультикомпонентних, однореакторних, тандемних і доміно-варіантів постановки хімічних перетворень в синтезі складних поліциклічних азогетероциклів з подальшою їх модифікацією. Опрацьовано нові синтетичні підходи до одержання екзофункціоналізованих похідних 2,3-дихлоро-нафталін-1,4-діону, які ґрунтуються на реакції нуклеофільного заміщення за участю 4-аміно-5-(метилфураніл)-2,4-дигідро-[1,2,4]тріазол-3-тіонів. За допомогою експериментальних даних та результатів квантово-хімічних розрахунків досліджено спрямовуючий вплив замісника у ароматичному кільці хінону на регіоселективність реакції нуклеофільного заміщення.

Реакцією нуклеофільного заміщення одержано ряд тіосульфонатів на основі галогенометильних похідних хіноксалінів та хінонів. Встановлено селективний характер алкілування солей *n*-аміно(*n*-ацетиламіно)-бензентіосульфокислот за S-нуклеофільним центром.

Опрацьовано новий підхід до синтезу анельованих полігетероциклічних похідних нафталін-1,4-діону з використанням реакції циклоконденсації попередньо синтезованих S- та N-заміщених 2-хлоро-((4*H*-1,2,4-тріазоліл)-сульфаніл)-нафталін-1,4-діонів шляхом формування тетрациклічних похідних, що містять тіадіазинове кільце, та відповідних семіхіноїдних систем. Запропоновано спосіб одержання 5-заміщених 5-*H*-бензо[*b*]карбазол-6,11-діонів циклоконденсацією 2-бromo-3-(2-бromoфеніл)-нафталін-1,4-діону та ряду ароматичних амінів реакцією інтер- та інтрамолекулярного сполучення Бухвальд-Хартвіга.

Знайдено оптимальні умови циклоконденсації 5-*R*-2-хлоро-3-{{3-(метилфураніл)-5-тіоксо-1,5-дигідро-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл}аміно}нафталін-1,4-діонів, 5-*R*-3-{{4-аміно-5-(метилфураніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл}сульфаніл}-2-хлоро-нафталін-1,4-діонів, 2,3-біс(бромометил)-1,4-диметоксиантрацен-9,10-діонів та 2,3-біс(бромометил)-хіноксалінів, що дозволило отримати різнопланові гетероциклічні ансамблі. Ацилюванням попередньо синтезованих гідразидів одержано заміщені 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідронафто[2,3-*g*]фталазин-6,11-діони та 2-бензоїл-1,2,3,4-тетрагідропіридазино[4,5*b*]-хіноксаліни.

Знайдено оптимальні умови циклоприєднання біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-тріазин-2-іл)-діазену з 1,3-діенами та одержано ряд 6,6'-(3,4,5-заміщених-3,6-дигідропіридазин-1,2-диіл)біс(2,4-дихлоро-1,3,5-тріазинів). При дослідженні взаємодії між біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-тріазин-2-іл)-діазеном та антраценом зафіксовано проміжне утворення нестійкого забарвленого π-комплексу з переносом заряду з подальшим утворенням 11,12-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-тріазин-2-іл)-9,10-дигідро-9,10-епідіазаноантрацену.

Досліджено реакцію біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-тріазин-2-іл)-діазену зі стиреном та отримано один з можливих регоізомерів оберненої реакції циклоприєднання

Дільса-Альдера. DFT дослідження механізму реакції показали, що дана взаємодія відбувається через проміжне утворення термодинамічно нестабільного продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера з його наступним [3,3]-сігматропним перегрупуванням у 6,8-дихлоро-2-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-4-феніл-3,4-дигідро-2*H*-[1,3,5] триазино[2,1-*c*][1,2,4]-триазин.

Експериментальними та DFT дослідженнями реакції біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з фураном встановлено, що реакція відбувається у дві стадії: з початковим утворенням продукту нормальної реакції циклоприєднання Дільса-Альдера 2,3-біс(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-7-окса-2,3-діазабіцикло-[2.2.1]гепт-5-ену та з наступним його [3,3]-сігматропним перегрупуванням у термодинамічно стійкий (6*aRS*,9*aSR*)-1,3-дихлоро-6-(4,6-дихлоро-1,3,5-триазин-2-іл)-6*a*,9*a*-дигідро-6*H*-фуоро[3,2-*e*][1,3,5]триазино[2,1-*c*][1,2,4]триазин. Взаємодія біс-(4,6-дихлоро-[1,3,5]-триазин-2-іл)-діазену з вінілетиловим етером та вінілацетатом одностадійно веде до утворення одного з можливих регіоізомерів оберненої реакції циклоприєднання Дільса-Альдера.

Досліджено нові перетворення з використанням нафталін-1,4-діонів та їх похідних у ролі синтетичних аналогів електронодефіцитних алкенів у реакції [3+2] циклоприєднання. Встановлено регіоселективний характер циклоприєднання 4-ариліденаміно-2-*R*-метилацетатів до 5-гідроксинафталін-1,4-діону з утворенням продуктів елімінування двох протонів 5-ОН-4,9-діоксо-3-*Ar*-1-*R*-2,3,4,9-тетрагідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів та чотирьох протонів з формуванням 5-гідрокси-4,9-діоксо-3-*Ar*-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]ізоіндол-1-метилкарбоксилатів.

Досліджено, що при взаємодії ізороданіну та 3-метил-1*H*-піразол-5-аміну утворюється 4-[(3-метил-1*H*-піразол-5-іл)аміно]-5*H*-тіазол-2-он, який є ефективним метиленактивним реагентом для проведення реакцій Кньюенагеля і одержання відповідних 5-ариліден/гетериліден похідних, які у свою чергу також можна одержати з кращим виходом трьохкомпонентною однореакторною реакцією ізороданіну, піразолінового аміну та ароматичного альдегіду. У свою чергу досліджено, що при взаємодії 3-метил-1*H*-піразол-5-аміну з 5-ариліден/гетериліден(ізо)тіороданінами утворюються трициклічні піразоло[3,4-піридинотіазолів та їх функціональних похідних. На основі одномірних (1D) двомірних (2D) методик ЯМР (HSQC, HMBC, COSY, NOESY) та рентгеноструктурного аналізу встановлено, що 5-(4-бромобензиліден) 4-[(3-метил-1*H*-піразол-5-іл)аміно]-5*H*-тіазол-2-он існує у вигляді аміноформи як в кристалічному стані, так і в розчині.

Виявлено, що 1,3-дифенілпіразол/5-хлоро-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-карбальдегіди є ефективними реагентами для проведення реакції Кньюенагеля з модифікованими за положеннями 2, 3 та 4 тіазолідинонами.

Досліджено, що 5-метил-2-феніл-2,4-дигідропіразол-3-он за рахунок наявності активної метиленової групи може реагувати з відповідними 5-етоксироданінами, що також дозволяє одержати різноманітні 5-іліденпохідні та в умовах реакції з триетилортоформіатом незалежно від температурних дозволяє одержати 4-((5-гідрокси-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)метил) -3-метил-1-феніл-1*H*-

піразолін-5-он, а не очікуваного 4-етоксиметиленапохідного. Рентгеноструктурний аналіз 4-((5-гідрокси-3-метил-1-феніл-1*H*-піразол-4-іл)метил)-3-метил-1-феніл-1*H*-піразолін-5-ону показав, що для молекули характерна протонна таутомерія, а також є наявність двох таутомерних форм в кристалі, що знаходяться в динамічній рівновазі.

Шляхом реакції Кляйзена-Шмідта одержано (*E*)-3-(2-фторфеніл)-1-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-2-пропен-1-он, який став структуроформуєчою матрицею для гетероциклізації піразолінового ядра і одержанню відповідних піразолін-тіазол-піридинових гібридів та прекурсором для отримання аддукту Міхаеля 4-[[2-[1-(2-фторфеніл)-3-[4-метил-2-(2-піридиламіно)тіазол-5-іл]-3-оксопропіл]сульфанілацетил]аміно]бензоату. З метою оптимізації біофармацевтичних характеристик (*E*)-3-(2-фторфеніл)-1-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-2-пропен-1-ону синтезовано його сіль метансульфонової кислоти.

Рентгеноструктурний аналіз похідних (*E*)-3-(2-фторфеніл)-1-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-2-пропен-1-ону та 1-{5-(2-фторфеніл)-3-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-4,5-дигідропіразол-1-іл}-етанону підтвердив наявність амідинової групи (-N=C-NH-), в якій атом N-3 має імінний характер, а атом Нітрогену N-6 є аміном. Встановлено, що ацильований піразолін-тіазол-піридиновий гібрид має дві незалежні молекули в асиметричній комірці, які відрізняються до помірного ступеня конформації.

Вивчено реакційну здатність 1-аміно-3-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіосечовини в якості вихідного реагенту для гетероциклізації 1,3,4-тіадіазольного ядра з метою одержання 1,5-диметил-2-феніл-4-[(5-сульфаніл-1,3,4-тіадіазол-2-іл)аміно]піразол-3-ону, який є ефективним реагентом для *S*-алкілювання 2-хлоро-*N*-(3-ціано-4,5,6,7-тетрагідробензотіофен-2-іл)ацетамідом, що продемонстровано синтезом *N*- та *S*-функціонально заміщеного *N*-(3-ціано-4,5,6,7-тетрагідробензотіофен-2-іл)-2-[[5-[(1,5-диметил-

Дослідження протипухлинної активності показали, що *S*-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-2(3)-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоати та 5(8)-метокси-12-метил-1,4-дигідро-1,4-(епімінометано)-антрацен-9,10,11-триони про-являють цитотоксичну дію на лінії клітин Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів миші.

Встановлено, що *S*-((1-метил-4,9-діоксо-4,9-дигідро-1*H*-бензо[*f*]індол-3-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, *S*-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідро-антрацен-2-іл)метил)-4-амінобензенсульфонотіоат, *S,S'*-((1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2,3-диіл)-біс(метилен))-біс-4-амінобензенсульфонотіоат інгібують тирозинпротеїнкіназну активність білків мембранної фракції понад 70 %, що узгоджується з результатами докінгових досліджень та дозволяє прогнозувати механізм дії на клітини Jurkat лейкемічних Т-лімфоцитів.

На основі дослідження протипухлинної активності при використанні МТТ тесту ідентифіковано високоактивні сполуки з групи 5-(1,3-дифенілпіразол-4-іліден)заміщених 4-тіо(імід)азолідинових з найкращою цитотоксичною дією на окремі ракові клітини, серед яких клітинні лінії Jurkat Т-лейкозу людини володіють найбільшою чутливістю до молекул (5*Z*)-5-[(1,3-дифенілпіразол-4-

іл)метилен]-2-тіоксотіазолідин-4-он, (5Z)-5-[[3-(4-нітрофеніл)-1-фенілпіразол-4-іл]метилен]-2-тіоксотіазолідин-4-он, (5Z)-5-[(1,3-дифенілпіразол-4-іл)метилен]-2-тіоксоімідазолідин-4-он, (5Z)-3-[4-(діетиламіно)феніл]-2-[4-(диметиламіно)феніл]-5-[(1,3-дифенілпіразол-4-іл)метилен]тіазолідин-4-он з задовільними індексами селективності дії. Досліджувані молекули були малотоксичними для псевдонормальних кератиноцитів людини лінії HaCaT та ізольованих лімфоцитів клінічно-здорового донора. Неконденсований (5Z)-5-[(4-фторфеніл)метилен]-4-[(3-метил-1*H*-піразол-5-іл)аміно] тіазол-2-он має виражену цитотоксичну дію на клітини ліній MCF-7 (карциноми молочної залози людини) і Jurkat (Т-лейкозу людини) з показником IC₅₀ в межах 2,15-7,90 мкМ, на відміну від структурно споріднених конденсованих піразоло[3,4-*b*]тіазоло[5,4-16,96 мкМ відповідно, що дозволяє чітко дозволяє встановити деякі закономірності кореляції «структура – дія».

Дослідження протипухлинної активності похідних тіазолу за програмою DTP NCI дозволило ідентифікувати високоактивний аддукт Міхаеля етил 4-[[2-[1-(2-фторофеніл)-3-[4-метил-2-(2-піридиламіно)тіазол-5-іл]-3-оксопропіл]сульфанілацетил]аміно]бензоат, що пригнічував більш ніж на 50% ріст усіх 60 досліджених ліній ракових клітин з діапазоном росту -76,78 – 41,12% та проявила цитотоксичні властивості, викликаючи загибель ракових клітин. У свою чергу піразолін-піридин-тіазоли показали помірну протипухлинну активність із середнім відсотком зростання приблизно на 50%, тому введення піразолінового фрагмента в структуру призводить до певної втрати протипухлинного ефекту, проте для 1-{5-(2-фторофеніл)-3-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-4,5-дигідропіразол-1-іл}-етанону спостерігалася селективність протипухлинної дії щодо клітинних ліній лейкемії (K-562, SR), меланому (SK Mel-5) та раку молочної залози (T-47D).

Встановлено, що досліджуваний аддукт Міхаеля є потенційним інгібітором PARP1/2 та індуктором апоптозу та взаємодіє з PARP за новим механізмом, не характерним для інших інгібіторів PARP, що є експериментальним обґрунтуванням багатообіцяючою об'єктом для її поглибленого дослідження, в тому числі в поєднанні з інгібіторами ферментів репарації ДНК або з агентами, що взаємодіють з ДНК.

Дослідження антитромботичної активності тіосульфонатів хінонів показали, що найвищими значеннями інгібування агрегації тромбоцитів володіє S-[(1,4-диметокси-9,10-діоксо-9,10-дигідроантрацен-2-іл)метил]-4-амінобензенсульфонотіоат, ступінь вираження досліджуваної активності сполуки пропорційна до її концентрації.

На основі вивчення протимікробної активності було досліджено, що найбільш активними щодо Грам (+) мікроорганізмів були піразоло[3,4-*b*]тіазоло[5,4-метил-1*H*-піразол-5-іл)аміно]-5*H*-тіазол-2-ону, що є протилежною картиною кореляції «структура-дія» у порівнянні до протиракової активності даних молекул.

)-5-[(1,3-дифенілпіразол-4-іл)метилен]тіазолідин-2,4-діон проявив активність щодо грампозитивного референтного штаму *Staphylococcus aureus*, а також найкращу дію щодо грибків роду *Sacharomyces cerevisiae* та статистично

достовірно індукував ріст мікроорганізмів-продуцентів протизапальних агентів (бутират та інші), таких як *Blautia*, *Faecalibacterium prausnitzii*, протизапальну дію.

Нові похідні індолілметиленергоданін-3-пропанової/етансульфонової кислоти, синтезовані з відповідних роданін-3-пропанової/етансульфонової кислот та індолекарбальдегідів проявляють високу активність щодо грибів роду *Candida* з високим ступенем стійкості щодо існуючих протигрибкових засобів, що є перспективним для розробки нової «лікоподібної молекули» з протигрибковою дією (MIC <25 мкг/мл). Досліджено вплив 3-[5-(1H-індол-3-ілметилен)-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл]-пропіонової кислоти на імунну систему *in vivo*. Встановлено відсутність імунотоксичного та алергенного впливів, з помірним протизапальним ефектом. Вплив на імунну систему супроводжувався активацією макрофагально-фагоцитарної системи, зниженням рівня ІЛ-2 TNF- α та ІgA на 21.4% на тлі зростання ІgG на 21.2%.

7-(3,4-Диметоксифеніл)-5-метил-3H-тіазоло[4,5-b]піридин-2-он проявив вибіркочувальну активність щодо грамнегативних мікроорганізмів (*E.coli*; *Pseudomonas* встановлено схожість констант (показними зв'язування з обраними білковими мішенями) досліджуваної сполуки до відповідних показників ципрофлоксацину, що підтверджує потенційну афінність до ДНК-гірази. Речовини з виявленими ефектами є перспективними для подальшого дослідження та впровадження «лікоподібної молекули» з політаргетною дією, активних щодо збудників ПІНМД та як короткостроковий спосіб боротьби з антимікробною резистентністю.

На моделі лабораторних тварин було досліджено імунотоксичну/алергенну/гостру токсичну дію «сполуки-лідера» з протимікробною дією 3-[5-(1H-Індол-3-ілметилен)-4-оксо-2-тіоксо-тіазолідин-3-іл]-пропанова кислота. Встановлено відсутність імунотоксичного та алергенного впливів, проте наявний помірний протизапальний ефект. На тлі зростання абсолютної кількості Т-лімфоцитів CD3 на 21.46% зафіксовано незначне зниження кількісного рівня В-лімфоцитів CD22 (на 1.98%). Активація супресорної ланки зумовила деяке зниження імунорегуляторного індекса. Вплив досліджуваної речовини на рівень імуноглобулінів та інтерлейкінів лабораторних тварин засвідчив достовірне зменшення ІgA на 21.4% (p<0.05) та збільшення ІgG на 21.2%. Було відзначено зростання активності фагоцитарної системи за показником зростання фагоцитарного числа і поглинальних властивостей нейтрофілів. Вибірковість такої біологічної активності може бути корисною при лікуванні деяких імунопатологічних станів. Виявлені ефекти, а також наявність протигрибкової активності, вказують на перспективність подальшого дослідження «лікоподібних молекул» з політаргетною дією серед похідних азагетероциклів.

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 скринінгу, 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 протимікробну, антитромботичну та протипухлинну активності. Виявлено «сполуки-хіти» для подальшої оптимізації, поглиблених досліджень та спрямованого синтезу нових біологічно активних молекул як потенційних лікарських засобів.

3. Скринінгові дослідження біологічних активностей синтезованих сполук дозволили виділити ряд перспективних агентів з протипухлинною, протимікробною, протигрибковою і протизапальною діями. Ідентифіковано високоактивні сполуки з найкращою цитотоксичною дією на клітинні лінії Jurkat T-лейкозу людини. Встановлено, що деякі отримані продукти є потенційним інгібітором PPAR1/2 та індуктором апоптозу та взаємодіють з PPAR за новим механізмом, не характерним для інших інгібіторів PPAR.

Кількість публікацій за роботою: - одноосібних монографій (підручників, посібників), колективних монографій (підручників, посібників), у т.ч. - у зарубіжних виданнях, 36 статей в журналах, включених до категорії "А" (у т.ч. 27 у зарубіжних виданнях) та 2 статті у журналах, включених до категорії "Б", - тез доповідей. Загальна кількість посилань на публікації авторів/h-індекс за роботою згідно з базами даних складає відповідно: **Web of Science 121/7, Scopus 174/8, Google Scholar 239/10**. Отримано - патентів на винахід України та - інших країн, 2 патенти на корисну модель, промисловий зразок (для соціо-гуманітарних наук свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір) чи інших отриманих охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності. Дана робота подається на конкурс вперше.

Юліан КОНЕЧНИЙ

Ігор ЮШИН

Святослав ПОЛОВКОВИЧ

**Перелік наукових публікацій, висунутих на присудження Премії
Президента України для молодих вчених, які увійшли до роботи
«Азагетероцикли. Пошук високоактивних молекул
як потенційних кандидатів у лікарські засоби»**

№ з/п	Назва публікації*	Вихідні дані/ реквізити публікації	Авторський доробок (кількісний показник)
1	2	3	4
I. Монографії/ підручники/ посібники/ методики/ в стовпчику 4 вказується кількість друкованих аркушів**, що належать претендентам **друкований аркуш – одиниця вимірювання натурального обсягу видання, що дорівнює друкованому відбитку на одній стороні паперового аркуша, що сприймає фарбу з друкарської форми, стандартного формату.			
1			
№ з/п	Назва	Вихідні дані/ реквізити публікації	Співавтори
II. Статті в журналах, включених до категорії "А" Переліку наукових фахових видань України та у закордонних виданнях, проіндексованих у базах даних Web of Science Core Collection та/або Scopus			
1.	A New 4-Thiazolidinone Derivative (Les-6490) as a Gut Microbiota Modulator: Antimicrobial and Prebiotic Perspectives.	<i>Antibiotics</i> , -2024. - 13(4), 291. https://doi.org/10.3390/antibiotics13040291	Konechnyi, Y., Rumynska, T., Yushyn, I., Holota, S., Turkina, V., Ryviuk Rydel, M., Lesyk, R.
2.	New polyfunctionalized 2-hydrazinoanthraquinone derivatives as potential antimicrobial agents.	<i>Biopolymers and Cell.</i> – 2023. - 1;39(1):42-53. https://biopolymers.org.ua/content/39/1/042/	Lozynskiy AV, Konechnyi YT, Roman OM, Horishny VY, Sabadakh OP, Pasichnyk SM, Konechna RT, Shupeniuk VI, Taras TM, Lesyk RB.
3.	Healthcare-associated infections in children in Ukraine during 2009–2021.	<i>CHILDS HEALTH.</i> – 2023. - 6;18(3):214-8. https://childshealth.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1588	Korniychuk OP, Tymchuk IV, Pavliy SY, Konechnyi YT.
4.	Molecular design, synthesis and anticancer activity of new thiopyrano [2, 3-d] thiazoles based on 5-hydroxy-1, 4-naphthoquinone (juglone).	<i>European journal of medicinal chemistry</i> – 2023. - 252, 115304. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115304	Ivasechko, I., Lozynskiy, A., Senkiv, J., Roszczenko, P., Kozak, Y., Finiuk, N., Polovkovych, S., Lesyk RB.
5.	3-[5-(1 H-Indol-3-ylmethylene)-4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl]-propionic Acid as a Potential Polypharmacological Agent.	<i>Scientia Pharmaceutica.</i> – 2023. - 2;91(1):13. https://www.mdpi.com/2218-0532/91/1/13	Konechnyi Y, Lozynskiy A, Ivasechko I, Dumych T, Paryzhak S, Hrushka O, Partyka U, Pasichnyuk I, Khylyuk D, Lesyk R.
6.	Development of Novel Pyridine-Thiazole Hybrid Molecules as Potential Anticancer Agents	<i>Molecules.</i> - 2022. - 27(19), 6219.	Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N.,

		https://doi.org/10.3390/molecules27196219	Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khyluk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R., Lesyk, R.
7.	3-Phenylpropanal and citral in the multicomponent synthesis of novel thiopyrano [2, 3-d] thiazoles.	<i>Results in Chemistry</i> – 2022. - 4, 100464. https://doi.org/10.1016/j.rchem.2022.100464	Lozynskiy, A., Karkhut, A., Polovkovych, S., Karpenko, O., Holota, S., Gzella, A. K., Lesyk, R.
8.	1,4-Naphthoquinone motif in the synthesis of new thiopyrano [2, 3-d] thiazoles as potential biologically active compounds.	<i>Molecules</i> - 2022. - 27(21), 7575. https://doi.org/10.3390/molecules27217575	Lozynskiy, A., Senkiv, J., Ivasechko, I., Finiuk, N., Klyuchivska, O., Kashchak, N., Polovkovych, S., Lesyk, R.
9.	Development of Novel Pyridine-Thiazole Hybrid Molecules as Potential Anticancer Agents	<i>Molecules</i> . - 2022. - 27(19), 6219. https://doi.org/10.3390/molecules27196219	Ivasechko, I., Yushyn, I., Roszczenko, P., Senkiv, J., Finiuk, N., Lesyk, D., Holota, S., Czarnomysy, R., Klyuchivska, O., Khyluk, D., Kashchak, N., Gzella, A., Bielawski, K., Bielawska, A., Stoika, R., Lesyk, R.
10.	Synthesis and evaluation of biological activity of 1-[2-amino-4-methylthiazol-5-yl]-3-arylpropenones	<i>Biopolymers and Cell</i> . - 2021. - 37(5), P. 389–399. DOI: 10.7124/bc.000A64	AV Lozynskiy, IM Yushyn, YuT Konechnyi, SV Polovkovych, Lesyk, R.
11.	Epidemiological and microbiological aspects of health care-associated infections in Ukraine during the 2009–2019 period.	<i>Przegl Epidemiol.</i> – 2021. - 75(1):86-95. DOI: 10.32394/pe.75.09	Konechnyi Y, Panas M, Tymchuk I, Konechna R, Borysiuk O, Hubytska I, Zhurakhivska L, Korniychuk O.
12.	Synthesis and pharmacological evaluation of novel naphthoquinone derivatives containing 1,2,4-triazine and 1,2,4-triazole moieties of methylene blue on the surface of a "core–shell" type catalyst for the Fenton system	<i>Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.</i> – 2021. – № 5 (138). – C. 97–104. DOI: 10.32434/0321-4095-2021-138-5-97-104	Polish N. V., Nesterkina M. V., Protunkevych M. S., S. Polovkovych,
13.	Antimicrobial and cytotoxic activities of thiazolo [4, 5-b] pyridine derivatives	<i>Biopolymers & Cell.</i> – 2021. - 37(2):153. doi: DOI: 10.7124/bc.000A53	Lozynskiy AV, Derkach HO, Zasadko VV, Konechnyi YT, Finiuk NS, Len YT, Kutsyk RV, Regeda MS, Lesyk RB.

14.	5-[4-(tert-Butyl) cyclohexylidene]-2-thioxothiazolidin-4-one	Molbank – 2021. - (4): M1281. DOI: 10.3390/M1281	Holota S, Lozynskiy A, Konechniy Y, Shepeta Y, Lesyk R.
15.	<i>Raoultella terrigena</i> : Current state of knowledge, after two recently identified clinical cases in Eastern Europe.	Clinical Case Reports. – 2021. - 9(5). DOI: 10.1002/ccr3.4089	Lekhniuk N, Fesenko U, Pidhirnyi Y, Sękowska A, Korniychuk O, Konechniy Y.
16.	Synthesis and Biological Activity Evaluation of Novel 5-Methyl-7-phenyl-3H-thiazolo[4,5-b]pyridin-2-ones	<i>Scientia Pharmaceutica</i> . - 2021. - Vol. 89, No 4. P. 52. DOI: 10.3390/scipharm89040052	Lozynskiy, A., Konechniy, Y., Senkiv, J., Yushyn, I., Khyluk, D., Karpenko, O., Shepeta, Y., Lesyk, R.
17.	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	<i>Molbank</i> . - 2021. - Vol. 2021, No 2. P. M1211. DOI: 10.3390/M1211	Holota, S., Yushyn, I., Khyluk, D., Vynnytska, R., Lesyk, R.
18.	<i>Vibrio metschnikovii</i> : Current state of knowledge and discussion of recently identified clinical case	Clinical Case Reports. – 2021. - 9(4):2236-44. DOI: 10.1002/ccr3.3999	Konechniy Y, Khorkavyy Y, Ivanchuk K, Kobza I, Sękowska A, Korniychuk O
19.	Synthesis and anticancer activity evaluation of 3-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-5-yl)-1H-indole-carboxylic acids derivatives	Synthetic Communications. – 2020. – Vol. 50, iss. 18. – P. 2830–2838. DOI: 10.1080/00397911.2020.1786124	Kryshchyslyn-Dylevych A., Garazd M., Karkhut A., S. Polovkovych, Lesyk, R.
20.	Study of 1,3-dipolar cycloaddition of amino-acid azomethines and Juglone.	<i>Synthetic Communications</i> - 2020. - 50(20), 3165-3173. DOI 10.1080/00397911.2020.1795880	Syngaevsky, V., Karkhut, A., Polovkovych, S., Gzella, A., Lesyk, R., Novikov, V.
21.	Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities.	Biopolymers & Cell. – 2020. - 36(5):381-91. doi: DOI: 10.7124/bc.000A3A	Konechniy YT, Lozynskiy AV, Horishny VY, Konechna RT, Vynnytska RB, Korniychuk OP, Lesyk RB.
22.	Microbiological profile of nosocomial infections.	Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. – 2019. - 55(1): 56-64. DOI: 10.25040/ntsh2019.01.05	Konechniy Y, Skurativskiy Y, Tymchuk I, Pidhirnyi Y, Korniychuk O.
23.	Interaction of 5-Substituted 1,4-Naphthoquinones and Amino Thiotriazoles: Reaction Ways and Regioselectivity	Chemistry and Chemical Technology – 2018. - Volume 12, Issue 2, P. 167-175. DOI 10.23939/chcht12.02.167	Shakh, Y., Slesarchuk, M., Syngaevsky, V., Bolibrukh, K., Karkhut, A., Polovkovych, S., Novikov, V.
24.	Experimental and DFT study of azo-bis-cyanuric chloride polar Diels-Alder reaction with a number of dienes. Ways	Chemistry and Chemical Technology – 2018. - 12(1), 18-23.	Karkhut, A., Polovkovych, S., Novikov, V.

	of further modification of the obtained products.	https://doi.org/10.23939/chcht12.01.018	
25.	DFT study of charge transfer assisted Diels-Alder reaction of azo-bis-2,4-dichloro-1,3,5-triazine and anthracene /	Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii. – 2018. – Is. 2. - P. 24-29. http://vhht.dp.ua/wp-content/uploads/pdf/2018/2/Karkhut.pdf	A.I. Karkhut, S.V. Polovkovych, V.P. Novikov
26.	Synthesis and antimicrobial activity of 1,4-naphthoquinones derivatives with [1,2,4]-triazole-3-thione substitution	Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2017. – Vol. 79. – Is. 4. - P. 650-654. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000275	Y. Shakh, I. Romanenko, Syngaevsky, V., Bolibrukh, K., Karkhut, A., Polovkovych, S., Novikov, V.
27.	Application of the 2(5H)furanone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles via the hetero-Diels-Alder reaction and related tandem processes	Tetrahedron Letters. – 2016. – Vol. 57.- Is. 30. – P. 3318–3321. DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.06.060	A. Lozynskiy, B. Zimenkovsky, A. Karkhut, S. Polovkovych, A.K. Gzella, R. Lesyk
28.	Chemical reaction of 5-substituted 1,4-naphthoquinones with crotonaldehyde-N,N-dimethylhydrazone and investigation of derived compounds antimicrobial activity	Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2016. – Vol. 7, Is. 3. – P. 2125-2134. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000275	S. Polovkovych, Yu. Dumanska, V. Syngaevsky, Bolibrukh, K., Karkhut, A., Novikov, V.
29.	Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing a quinone moiety	Sci Pharm. - 2015. –Vol. 83. - P. 221–231. DOI: 10.3797/scipharm.1411-14	K. Bolibrukh, S. Polovkovych, O. Khoumeri, Novikov, V.
30.	Temperature-responsive peptide-mimetic coating based on poly(N-methacryloyl-L-leucine): Properties, protein adsorption and cell growth	Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, - 2014. – 118. - p.270-279. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2014.03.049	Joanna Raczowska, Mariya Ohar, Yuriy Stetsyshyn, Joanna Zemła, Kamil Awsiuk, Jakub Rysz, Katarzyna Fornal, Andrzej Bernasik, Halyna Ohar, Svitlana Fedorova, Oksana Shtapenko, Svyatoslav Polovkovych, Volodymyr Novikov, Andrzej Budkowski
31.	Novel synthesis of 5-substituted 5H-benzo[b]carbazole-6,11-diones via double Buchwald-Hartwig reaction	Synlett. – 2014. –Vol. 25. – Is. 19. - P. 2765-2768. DOI: 10.1055/s-0034-1379235	Khrystyna Bolibrukh, Omar Khoumeri, Svyatoslav Polovkovych, Volodymyr Novikov, Thierry Terme, Patrice Vanelle
32.	Synthesis and conformational analysis of [3-(6-chloropyridazin-3-yl)-3,4-	Chemistry of Heterocyclic Compounds.	AI Karkhut, KB Bolibrukh, SV

	dihydropyridazino[4,5-b]quinoxalin-2-yl](phenyl)methanone	– 2014. – № 3. – P. 453-458. DOI : 10.1007/s10593-014-1489-0	Polovkovych, O Khoumeri, OS Solovyov, T Terme, P Vanelle, VP Novikov
33.	Synthesis of new fused tricyclic quinoid systems and studying of their biological activity <i>in-silico</i>	Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4. – Is. 4. – P. 1471-1479. https://www.rjpbcs.com/2013_4.4.html	Yu Dumanska, Y Shakh, A Kudrinetska, K Bolibrukh, A Karkhut, B Lytvyn, O Kovalchuk, S Polovkovych, V Novikov, O Marshalok, M Platonov
34.	Synthetic approaches in obtaining novel biologically active quinones	Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2013. – Vol. 4. – Is.2. – P. 128-144. https://www.rjpbcs.com/2013_4.2.html	S Polovkovych, G Zagoriy, O Bondarchuk, R Vynnytska, Y Shakh, K Bolibrukh, A Karkhut, O Kovalchuk, M Ponomarenko, A Komar, V Novikov
35.	Synthesis of new schiff bases and polycyclic fused thiopyranothiazoles containing 4,6-dichloro-1,3,5-triazine moiety	Journal of Heterocyclic Chemistry. – 2013. - Vol. 50. - Is.6.- P. 1419-1424. DOI: 10.1002/jhet.890	Svyatoslav V Polovkovych, Andrew I Karkhut, Natalia G Marintsova, Roman B Lesyk, Borys S Zimenkovsky, Volodymyr P Novikov
36.	Synthesis of new 5-acetyl(arylmethyliden)-4-thiazolidones	Heteroatom Chemistry – 2010. – Vol.21(6). – P. 392-396. DOI: 10.1002/hc.20631	S.V. Polovkovych, A.I. Karkhut, N.G. Marintsova, V.P. Novikov

III. Статті у наукових виданнях, включених до категорії "Б" Переліку наукових фахових видань України

1.	Пошук інгібіторів тирозинових протеїназ серед похідних хінонів та хіноксалінів	Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 2 (67). – С. 76-80. http://papers.univ.kiev.ua/article/halenova-t-nikolaeva-i-savchuk-o-bolibrukh-k-polovkovych-s-novikov-v-e_24039	М. Кузнєцова, Т. Галєнова, О. Савчук, Х. Болібрух, С. Половкович, В. Новіков
2.	Вплив нового тіосульфатного похідного хінону на АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів	Вісник Київського Національного Університету імені Тараса Шевченка. Біологія. – 2014. – № 3 (68). – С. 36-40. http://papers.univ.kiev.ua/article/halenova-t-	Т. Галєнова, Х. Болібрух, С. Половкович, В. Новіков

		nikolaeva-i-savchuk-o-bolibruk-k-polovkovych-s-novikov-v-e_23991	
IV. Виключно одноосібні статті в інших (ніж зазначені у пунктах III і IV) галузевих виданнях за темою роботи			
1			
V. Тези доповідей (одноосібні)			
1			
VI. Патенти України або інших країн на винахід, щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками/співвласниками (з чинним за строком дії, відповідно до законодавства України)			
1			
VII. Патенти на корисну модель України, промисловий зразок (для соціо-гуманітарних наук свідоцтв про реєстрацію авторського права на твір) чи інших отриманих охоронних документів на об'єкти права інтелектуальної власності, щодо яких претенденти є авторами/співавторами або власниками /співвласниками (з чинним за строком дії)			
1	2-[5-(1H-ІНДОЛ-3-ІЛМЕТИЛЕН)-4-ОКСО-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ]-ЕТАНСУЛЬФОНОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИГРИБКОВУ ДІЮ [UA]	Номер патенту 142763 Дата публікації відомостей про державну реєстрацію патенту та номер бюлетеня 25.06.2020, бюл. № 12/2020	Конечний Юліан Тарасович [UA] Корнійчук Олена Петрівна [UA] Тимчук Ірина Василівна [UA] Конечна Роксолана Тарасівна [UA] Лозинський Андрій Володимирович [UA] Лесик Роман Богданович [UA]
2	3-[5-(1H-ІНДОЛ-3-ІЛМЕТИЛЕН)-4-ОКСО-2-ТІОКСО-ТІАЗОЛІДИН-3-ІЛ]-ПРОПІОНОВА КИСЛОТА, ЩО ПРОЯВЛЯЄ ПРОТИГРИБКОВУ ДІЮ [UA]	Номер патенту 140203 Дата публікації відомостей про державну реєстрацію патенту та номер бюлетеня 10.02.2020, бюл. № 3/2020	Конечний Юліан Тарасович [UA] Корнійчук Олена Петрівна [UA] Тимчук Ірина Василівна [UA] Конечна Роксолана Тарасівна [UA] Лозинський Андрій Володимирович [UA] Лесик Роман Богданович [UA]
Кількість вітчизняних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент			
		як науковий керівник	як виконавець
		4	9
Кількість закордонних наукових проєктів та грантів, за якими працював претендент			
		як науковий керівник	як виконавець
		1	2

* Відповідно до ДСТУ 8302:2015 «Інформація та документація. Бібліографічне посилання. Загальні положення та правила складання». Послідовність розміщення публікацій від новіших до давніших у порядку: монографії (окремо вказати одноосібні та колективні), підручники/посібники/методики тощо (зазначити які саме); статті, матеріали конференцій/тези, патенти (вказати країну), інші публікації.