

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0823U100276

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 12-05-2023

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Юшин Ігор Михайлович

2. Yushyn Ihor M.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань:

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 08-05-2023

Спеціальність за освітою: Фармація

Місце роботи здобувача: 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

### **III. Відомості про організацію, де відбувся захист**

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** ДФ 35.600.060

**Повне найменування юридичної 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

### **IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію**

**Повне найменування юридичної 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

### **V. Відомості про дисертацію**

**Мова дисертації:**

**Коди тематичних рубрик:** 31.21, 76.31

**Тема дисертації:**

1. Синтез та біологічна активність похідних тiazолідину з піразоліновим фрагментом у молекулах
2. Synthesis and biological activity of thiazolidine derivatives with a pyrazoline fragment in molecules

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота присвячена синтезу нових піразолінвмісних похідних тiazолідину та тiazолу, вивченню їх фізико-хімічних параметрів та біологічних властивостей. На основі аналізу літературних даних окреслено напрямки та методи синтезу цільових сполук шляхом реакцій [2+3]-циклоконденсації, азосполучення, гідролізу, амінолізу, алкілювання, ацилювання, Кньюенагеля, Кляйзена-Шмідта та гетеро-Дільса-Альдера. Встановлено, що 4-(1,5-диметил-3-оксо-2-фенілпіразол-4-іл)тіосемікарбазид в залежності від умов реакції гетероциклізації може бути використана для синтезу різноманітних антипірилзаміщених біциклічних тiazолідинонів та 1,3,4-тіадіазолів, що обґрунтовує подальше використання сполуки як різнопланового «структурного блоку» в дизайні «лікоподібних молекул». Вперше детально вивчено хімічні особливості 3-метил-1Н-піразол-5-аміну у реакціях амінолізу, Кньюенагеля та Міхаеля з різноманітними тiazолідинонами, що дозволило одержати нові неконденсовані 5-заміщені 4-[(3-метил-1Н-піразол-5-

іл)аміно]-5H-тіазол-2-они, а також запропонувати ефективний метод синтезу конденсованих піразоло[3,4-b]тіазоло[5,4-e]піридин-6-онів/тіонів. Показано, що еноновий фрагмент (E)-3-арил-1-[4-метил-2-(2-піридиламіно)-тіазол-5-іл]-2-пропен-1-онів є важливим для синтезу фармакологічно привабливих проакцепторів Міхаеля, що продемонстровано синтезом біологічно активних піразолін-тіазол-піридинових гібридних молекул та аддуктів Міхаеля. Встановлено, що піразолінвмісні дієнофіли є ефективним реагентами для синтезу нових тіопірано[2,3-d]тіазолів в реакції гетеро-Дільса-Альдера, для якої підтверджено regio- та діастереоселективний перебіг. Вперше показано, що як альтернативний варіант для одержання тіопірано[2,3-d]тіазолів можна використовувати 5-хлоро-3-метил-1-фенілпіразол-4-карбальдегід в умовах реакції Кньюенагеля з 4-тіоксо-2-тіазолідином. Встановлено, що зазначений піразолінвмісний альдегід при взаємодії з 2-меркапто-N-фенілацетамидами та 2-(2-меркаптоацетил)гідразин-1-карботіоамідом утворює оригінальні тієно[2,3-c]піразоли. Проведено спрямований синтез 70 сполук. Шляхом біологічного скринінгу ідентифіковано 20 "сполук-хітів" з протипухлинною, протимікробною, протигрибковою діями *in vitro* та протизапальною дією *in vivo*. На основі молекулярного докінгу обґрунтовано механізми потенційної протиракової активності та запропоновано рекомендації до раціонального дизайну протипухлинних агентів.

2. The dissertation is devoted to synthesizing new pyrazoline-containing derivatives of thiazolidine and thiazole and studying their physicochemical parameters and biological properties. Based on the analysis of literature data, the directions and methods of synthesis of targeted compounds via [2+3]-cyclocondensation, Knoevenagel reaction, Claisen-Schmidt reaction, hetero-Diels-Alder reaction, aminolysis, acylation, alkylation, azo coupling are outlined. It was established that 4-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenylpyrazol-4-yl)thiosemicarbazide, depending on the conditions of the heterocyclization reaction, can be used for the synthesis of various antipyryl-substituted bicyclic thiazolidinones and 1,3,4-thiadiazoles, which justifies the further use of the compound as a versatile "building block" in the design of "drug-like molecules". For the first time, the chemical features of 3-methyl-1H-pyrazol-5-amine were studied in detail in the aminolysis, Knoevenagel, and Michael reactions with various thiazolidinones, which made it possible to obtain new unfused 5-substituted 4-[(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)amino]-5H-thiazol-2-ones, as well as to propose an effective method for the synthesis of condensed pyrazolo[3,4-b]thiazolo[5,4-e]pyridin-6-ones/thiones. Furthermore, it is shown that the enone fragment of (E)-3-aryl-1-[4-methyl-2-(2-pyridylamino)-thiazol-5-yl]-2-propen-1-ones is essential for the synthesis of pharmacologically attractive Michael pro-acceptors, which was demonstrated by the synthesis of biologically active pyrazoline-thiazole-pyridine hybrid molecules and Michael adducts. It was established that pyrazoline-containing dienophiles are effective reagents for synthesizing new thiopyrano[2,3-d]thiazoles in the hetero-Diels-Alder reaction, for which the regio- and diastereoselective course was confirmed. It was shown for the first time that as an alternative option for obtaining thiopyrano[2,3-d]thiazoles, 5-chloro-3-methyl-1-phenylpyrazole-4-carbaldehyde can be used under the conditions of the Knoevenagel reaction with 4-thioxo-2-thiazolidinone. It was established that the specified pyrazoline-containing aldehyde forms original thieno[2,3-c]pyrazoles upon interaction with 2-mercapto-N-phenylacetamides and 2-(2-mercaptoacetyl)hydrazine-1-carbothioamide. Directed synthesis of 70 compounds was carried out. Based on biological screening, 20 "hit compounds" with antitumor, antimicrobial, antifungal effects *in vitro* and anti-inflammatory effects *in vivo* were identified. Based on molecular docking, the mechanisms of potential anticancer activity are substantiated, and recommendations for the rational design of anticancer agents are proposed.

**Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:**

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:**

**Підсумки дослідження:**

**Публікації:**

**Наукова (науково-технічна) продукція:**

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПІВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

## **VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лесик Роман Богданович

2. Lesyk Roman B.

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

**Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Георгіянц Вікторія Акопівна

2. Georgiyants Victoriya

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Коваленко Сергій Іванович
2. Kovalenko Serhii

**Кваліфікація:** д. фармац. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Горішній Володимир Ярославович
2. Horishny Volodymyr

**Кваліфікація:** к. фармац. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Субтельна Іванна Юріївна
2. Subtelna Ivanna

**Кваліфікація:** к. фармац. н., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:**

**Код за ЄДРПОУ:**

**Місцезнаходження:**

**Форма власності:**

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

## **VIII. Заключні відомості**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
голови ради**

Крицишин-Дилевич Анна Петрівна

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові  
головуючого на засіданні**

Крицишин-Дилевич Анна Петрівна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

**Реєстратор**

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



Юрченко Т.А.