

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U001888

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 10-05-2024

Статус: Запланована

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Матійчук Юлія Едвардівна

2. Yuliia E. Matiichuk

Кваліфікація: 226

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4658-1360

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація

Дата захисту: 07-06-2024

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): ДФ 35.600.108 (ID5475)

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

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, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 76.31.30

Тема дисертації:

1. Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот
2. Synthesis and biological activity of furancarboxylic acid derivatives

Реферат:

1. Дисертаційна робота присвячена актуальному завданню сьогодення – дизайну біологічно активних речовин з протипухлинною, протимікробною та протизапальною активностями з метою створення потенційних лікарських засобів. Взаємодією хлорангідридів 2,4-диметил- і 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот та ароматичних амінів синтезовано 2,4-диметил-N-арилфуран-3-карбоксаміди і 2,5-диметил-N-арилфуран-3-карбоксаміди. Для них досліджено протизапальну активність на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів. Найактивнішими сполуками виявилися метил 2-[(2,4-диметил-3-фууроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід, з активністю 112.9% та 114.2% відповідно у порівнянні з ібупрофеном. Для 2,5-диметил-N-[5-(R-бензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамідів вивчено протипухлинну активність згідно з міжнародною

науковою програмою Developmental Therapeutic Program Національного інституту раку (США).

Ідентифіковано 2,5-диметил-N-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як сполуку-хіт зі значенням MG-MID GI50 4.22 мкМ, яке є нижчим у порівнянні з відомими протипухлинними лікарськими засобами. Дана сполука є також ефективним протизапальним засобом. Нами здійснено синтез похідних 2-бензофуранкарбоксамідів та скринінг їх протипухлинної активності. N-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксамід показав найкращу інгібуючу активність (GI50 <10 мкМ) щодо всіх досліджених 58 ліній пухлинних клітин людини зі значеннями MG-MID GI50 2.03 мкМ. На основі 5-арил-2-фуранкарбонових та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот синтезовано низку відповідних амідів. У співпраці з CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) та The University of Queensland (Австралія) здійснено скринінг антимікробної активності. Ідентифіковано високоактивні похідні 5-[2-(трифторметил)феніл]-N-(арил)-2-фурамідів щодо штаму грибка *C. neoformans* ATCC 208821. Також значну протигрибкову активність щодо цього штаму проявили похідні на основі морфоліну: 4-[5-(4-нітрофеніл)-2-фуриол]морфолін, 4-[[5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіоіл]морфолін та 4-[[5-(4-бромфеніл)-2-фурил]карбонотіоіл]морфолін. Розроблено синтез 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрилів та 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилів. Взаємодією фурфуролу та його 5-арилзаміщених з бензімідазолацетонітрилом, бензтіазоліацетонітрилом, 4-арилтіазоліацетонітрилами та їхніми фурановим і тіофеновим біоізостерами ((4-фуран-2-іл-тіазол-2-іл)-ацетонітрилом, (4-тіофен-2-іл-тіазол-2-іл)-ацетонітрилом), а також (4-оксо-3,4-дигідро-хіназолін-2-іл)-ацетонітрилом. Отримано комбінаторну бібліотеку похідних 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрілонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1H-бензімідазол-2-іл)акрілонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилу і досліджено їх протипухлинну активність, ідентифіковано 2-(1H-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрілонітрил з активністю аналогічного порядку як і цисплатину, куркуміну та гевітінібу. Вивчено взаємодію 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду зі сполуками з активною метиленовою групою, зокрема з тіазоліацетонітрилами та ціанацетамідами. Синтезовано низку нових похідних 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-N-R-акриламідів та 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрілонітрилів. Взаємодією цього ж альдегіду з ацетооцтовим естером та аміаком в умовах реакції Ганча отримано діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилат. 3-(5-Бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрілонітрил проявив протипухлинну дію в концентрації (MG-MID = 0.69 мкМ), що є на порядок нижчою, ніж у препаратів порівняння. Структуру, склад та чистоту синтезованих сполук підтверджено елементним аналізом, методами 1H ЯМР-спектроскопії. Проведено розрахунки ADME-Tox параметрів з використанням інтернет-ресурсів pkCSM і SwissADME, що вказують про подальшу перспективність дослідження похідних фуранкарбонових кислот. Проведено спрямований синтез 96 сполук. У результаті біологічного скринінгу ідентифіковано 17 сполук-хітів з протипухлинною, протимікробною і протизапальною активностями. За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць.

2. The dissertation work is devoted to the urgent task of today – the design of biologically active substances with antitumor, antimicrobial and anti-inflammatory activities in order to create potential medicines. 2,4-Dimethyl-N-arylfuran-3-carboxamides and 2,5-dimethyl-N-arylfuran-3-carboxamides were synthesized by the interaction of 2,4-dimethyl- and 2,5-dimethylfuran-3-carboxylic acid chlorides and aromatic amines. For them, anti-inflammatory activity was investigated on the carrageenan model of inflammatory swelling of the paws of white rats. The most active compounds were methyl 2-[(2,4-dimethyl-3-furoyl)amino]-4,5-dimethoxybenzoate and 2,5-dimethyl-N-[5-(4-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamide, with activity of 112.9% and 114.2%, respectively, compared to ibuprofen. For 2,5-dimethyl-N-[5-(R-benzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamides, antitumor activity was studied in accordance with the international scientific program of the Developmental Therapeutic Program of the National Cancer Institute (USA). 2,5-Dimethyl-N-[5-(4-chlorobenzyl)-1,3-thiazol-2-yl]furan-3-carboxamide was identified as a hit compound with an MG-MID GI50 value of 4.22 μM, which is lower in compared to known anticancer drugs. This compound is also an effective anti-inflammatory agent. We synthesized 2-benzofurancarboxamide derivatives and screened their antitumor activity. N-[5-(3-methylbenzyl)-1,3-thiazol-2-

yl]-1-benzofuran-2-carboxamide showed the best inhibitory activity ($GI_{50} < 10 \mu M$) against all 58 human tumor cell lines tested with MG-MID $GI_{50} 2.03 \mu M$. A number of corresponding amides were synthesized on the basis of 5-aryl-2-furan-3-carboxylic acids and 5-aryl-2-methylfuran-3-carboxylic acids. In collaboration with CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery), funded by the Wellcome Trust (Great Britain) and The University of Queensland (Australia), antimicrobial activity screening was performed. Highly active derivatives of 5-[2-(trifluoromethyl)phenyl]-N-(aryl)-2-furamides against the fungus strain *C. neoformans* ATCC 208821 were identified. Derivatives based on morpholine also showed significant antifungal activity against this strain: 4-[5-(4-nitrophenyl)-2-furoyl]morpholine, 4-[[5-(4-isopropylphenyl)-2-furyl]carbonothioyl]morpholine and 4-[[5-(4-bromophenyl)-2-furyl]carbonothioyl]morpholine. The synthesis of 2-azolyl-3-furan-2-yl acrylonitrile and 3-furan-2-yl-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acrylonitrile was developed. The interaction of furfural and its 5-aryl substituted with benzimidazolacetonitrile, benzthiazolylacetonitrile, 4-arylthiazolylacetonitrile and their furan and thiophene bioisosteres ((4-furan-2-yl-thiazol-2-yl)-acetonitrile, (4-thiophen-2-yl-thiazol-2-yl)-acetonitrile), and (4-oxo-3,4-dihydro-quinazolin-2-yl)-acetonitrile. A combinatorial library of 3-furan-2-yl-2-(thiazol-2-yl)acrylonitrile, 3-furan-2-yl-2-(1H-benzimidazol-2-yl)acrylonitrile and 3-[5-arylfuran derivatives was obtained -2-yl]-2-(4-oxo-3,4-dihydroquinazolin-2-yl)acrylonitrile and investigated their antitumor activity, identified 2-(1H-benzimidazol-2-yl)-3-[5-(4-chlorophenyl)furan-2-yl]-acrylonitrile with activity of the same order as cisplatin, curcumin and gefitinib. The interaction of 5-benzothiazol-2-ylfuran-2-carbaldehyde with compounds with an active methylene group, in particular with thiazolyl acetonitrile and cyanacetamide, was studied. A number of new derivatives of 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-cyano-N-R-acrylamides and 3-(5-benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-arylthiazole)-2-yl)acrylonitrile were synthesized. By the interaction of the same aldehyde with acetoacetic ester and ammonia under the conditions of the Hanch reaction diethyl-4-[5-(1,3-benzothiazol-2-yl)-2-furyl]-2,6-dimethyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate was obtained. 3-(5-Benzothiazol-2-ylfuran-2-yl)-2-(4-phenylthiazol-2-yl)acrylonitrile showed an antitumor effect at a concentration (MG-MID = $0.69 \mu M$), which is an order of magnitude lower than in comparison of drugs. The structure, composition and purity of the synthesized compounds were confirmed by elemental analysis and 1H NMR spectroscopy methods. Calculations of ADME-Tox parameters were carried out using pkCSM and SwissADME internet resources, which indicate the future prospects of furancarboxylic acid derivative research. Directed synthesis of 96 compounds was carried out. As a result of biological screening, 17 hit compounds with antitumor, antimicrobial and anti-inflammatory activities were identified. 27 scientific works have been published based on the materials of the dissertation.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Нові речовини і матеріали

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Матійчук ЮЕ, Огурцов ВВ, Матійчук ВС. Синтез та протипухлинна активність 2-(1H-бензімідазол-2-іл)-і 2-бензтіазол-2-іл-3-(5-арилфуран-2-іл)акрилонітрилів. Фармацевтичний Часопис. 2019;1:25-32. DOI:10.11603/2312-0967.2019.1.9929
- 2. Matiichuk Y, Ogurtsov V, Ostapiuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Synthesis, anti-inflammatory activity and molecular docking of 2-methyl-3-furamides. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2020;10(4):5809-5814. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC104.809814>
- 3. Matiichuk Y, Ostapiuk Y, Chaban T, Sulyma M, Sukhodolska N, Matiychuk V. Synthesis and Anticancer Activity of Novel Benzofurancarboxamides. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2020;10(6):6597-6609. DOI: <https://doi.org/10.33263/BRIAC106.65976609>

- 4. Matiichuk YE, Sulyma MI, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and biological evolution N-(R1-phenyl)-5-(R-phenyl)-2-furamides. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020;13(12):5837-5843. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.01017.3
- 5. Matiichuk YE, Ostapiuk YV, Chaban TI, Ogurtsov VV, Matiychuk VS. Synthesis and anticancer properties of N-(5-R-benzyl-1, 3-thiazol-2-yl)-2,5-dimethyl-3-furamides. Biopolymers & Cell. 2020;36(1):75-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.7124/bc.000A22>
- 6. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Ogurtsov V, Kostyshyn L, Matiychuk V. Synthesis, molecular docking and anti-inflammatory activity 2, 4-dimethyl-N-(2-aryl)-3-furamides. European Chemical Bulletin [Internet]. 2020;9(10-12):410-415. DOI: <http://dx.doi.org/10.17628/ecb.2020.9.410-415>
- 7. Matiichuk YE, Chaban TI, Ogurtsov VV, Chaban IG, Matiychuk VS. Antitumor properties of novel 2-(1H-benzoimidazol-2-yl and 2-benzothiazol-2-yl)-3-(5-phenylfuran-2-yl)-acrylonitriles derivatives. Research Journal of Pharmacy and Technology. 2020;13(8):3690-3696. DOI: 10.5958/0974-360X.2020.00653.8
- 8. Matiichuk Y, Chaban T, Matiychuk V. Anticancer properties of some novel 2-hetaryl-3-(5-arylfuran-2-yl)-acrylonitriles. Biointerface Research in Applied Chemistry [Internet]. 2021;11(2):8844-8853. DOI: 10.33263/BRIAC112.88448853
- 9. Matiichuk Y, Gorak Y, Martyak R, Chaban T, Ogurtsov V, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and antimicrobial activity of 4-(5-aryl-2-furoyl)morpholines and 4-[(5-aryl-2-furyl)carbonothioyl] morpholines. Pharmacia. 2021;68(1):175-179. DOI: <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e46942>
- 10. Matiichuk Y, Horak Y, Chaban T, Chaban I, Matiychuk V. Synthesis and anticancer properties of 3-furan-2-yl-2-(4-furan/thiophen-2-ylthiazol-2-yl)acrylonitrile derivatives. Current Chemistry Letters, 2022;11(3):269-274. DOI: 10.5267/j.ccl.2022.4.002
- 11. Matiichuk Y, Drapak I, Darmograi N, Bartoszyk N, Drapak Y, Matiychuk V. Synthesis and biological activity of rhodanine-furan conjugates: A review. Current Chemistry Letters, 2024;13(2):287-302. DOI: 10.5267/j.ccl.2023.12.003

Наукова (науково-технічна) продукція: нові біологічно активні органічні сполуки

Соціально-економічна спрямованість: поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Охоронні документи на ОПВ:

Наукові відкриття

Синтез та вивчення біологічної активності нових речовин

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0116U004500, 0121U107504, 0121U109330, 0124U001313

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Огурцов Володимир Вікторович

2. Volodymyr V. Ohurtsov

Кваліфікація: к. фармацев. н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Драпак Ірина Володимирівна

2. Iryna V. Drapak

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-6830-2908

Додаткова інформація: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=56105053700>

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Каплаушенко Андрій Григорович

2. Andrii Kaplaushenko

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0003-3704-5539

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Колісник Сергій Вікторович

2. Serhii V. Kolisnyk

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-4920-6064

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Національний фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 02010936

Місцезнаходження: вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Роман Олександра Миронівна

2. Oleksandra M. Roman

Кваліфікація: к. фармацев. н., доц., 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-0019-0364

Додаткова інформація: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57140100900>

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Крищишин-Дилевич Анна Петрівна

2. Anna Kryshchyshyn-Dylevych

Кваліфікація: д. фармацев. н., професор, 15.00.02

Ідентифікатор ORCID ID: 0000-0002-8713-7020

Додаткова інформація: <https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=24341417700>

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

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

Лозинський Андрій Володимировч

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

Лозинський Андрій Володимирович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Драпак Ірина Володимирівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна