

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001559

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 08-05-2025

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Сазонов Кирило Дмитрович

2. Kyrylo Sazonov

Кваліфікація: 102

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 102

Назва наукової спеціальності: Хімія

Галузь / галузі знань: природничі науки

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Хімія

Дата захисту: 25-06-2025

Спеціальність за освітою: Хімія

Місце роботи здобувача:

Код за ЄДРПОУ:

Місцезнаходження:

Форма власності:

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): PhD 8683

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Код за ЄДРПОУ: 02071091

Місцезнаходження: вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

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

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Код за ЄДРПОУ: 02071091

Місцезнаходження: вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.21.27, 31.23

Тема дисертації:

1. Синтез та біологічна активність нових амідних похідних інденохіноксалінового ряду.
2. Synthesis and biological activity of new amide derivatives of the indenoquinoxaline series.

Реферат:

1. Дисертацію присвячено розробці ефективного методу синтезу амідних похідних 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонової кислоти, дослідженню їх фізико-хімічних характеристик, афінитету до ДНК, а також деяких біологічних властивостей. У вступі обґрунтовано актуальність теми дисертаційної роботи, сформульовано мету та завдання дослідження, зазначено наукову новизну і практичну значимість отриманих результатів. У першому розділі представлено огляд літератури, в якому систематизовано дані літературних джерел щодо методів синтезу інденохіноксалінових похідних та аналізу їх біологічної активності. Окремо увагу приділено інтеркаляційному способу взаємодії сполук цього класу із ДНК. Охарактеризовано *in silico* методи, які застосовувались в роботі. У другому розділі представлено методики синтезу як досліджуваних, так і вихідних сполук, їх ідентифікаційні параметри. Наведено методики, умови й основні етапи хімічних досліджень та біологічного скринінгу, опис реактивів, характеристики устаткування та обладнання, які застосовували у роботі. Третій розділ присвячено прогнозуванню *in silico* біологічної активності амідів, які планувалося синтезувати. За допомогою програми ADMETlab 2.0. проаналізовано їх

фізико-хімічні параметри та встановлено, що за правилами Ліпінського вони можуть бути віднесені до “drug-like”. Оцінка фармакокінетичних характеристик показала, що всі сполуки з невеликою долею ймовірності здатні абсорбуватися у кишечнику людини, а деякі – здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Майже всі сполуки характеризуються низьким значенням кліренсу і відносяться до препаратів з коротким та надкоротким періодом напіввиведення. Згідно прогнозу всі синтезовані речовини є доволі токсичними, проте високі значення параметрів мутагенного потенціалу та генотоксичності опосередковано можуть вказувати на можливість їх інтерналізації до ДНК, що вказує на їх потенціал для лікування пухлин або вірусних інфекцій. Скринінг фармакологічних властивостей веб-сервером PharmMapper підтвердив здатність амідів зв'язуватись з біологічними мішенями, переважна більшість яких приймають участь у реплікації ДНК та поділі клітин. Зокрема передбачено, що деякі із синтезованих сполук можуть взаємодіяти з білками умовно-патогенних мікроорганізмів *E. coli*, *S. aureus*, *C. albicans*. Майже всі сполуки з високою вірогідністю можуть інгібувати протеїнкінази, які відіграють ключову роль у процесі зростання та поділі клітин. Крім того, деякі з них потенційно можуть пригнічувати дію інтерферон-індукованої протеїнкінази, надмірна активність якої призводить до запалення та пошкодження тканин. Молекулярним докінгом підтверджено, що усі сполуки можуть утворювати комплекси включення із двоспиральними полінуклеотидами, тобто є потенційними інтерналізаторами до ДНК. Показано, що 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонова кислота значно поступається за вираженістю в енергії зв'язування з ДНК у порівнянні з її амідними похідними, що підтвердило доцільність їх синтезу та подальших досліджень. Четвертий розділ присвячено синтезу базової сполуки – 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонової кислоти та розробці на її основі ефективного та універсального методу синтезу амідних похідних. Було доведено регіоселективність реакції синтезу 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонової кислоти при конденсації 2,3-діамінобензойної кислоти з нінгідрином і встановлено, що утворюється кислота із карбоксильною групою в положенні 6 інденохіноксалинового каркасу. Описано етапи розробки способу амідкування 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонової кислоти та визначений найефективніший метод – шляхом активації карбоксильної групи етиловим естером монохлорвугільної кислоти. Цим методом синтезовано десять амідних похідних 11-оксоіндено[1,2-*b*]хіноксалін-6-карбонової кислоти (з них дев'ять сполук описано вперше) з естерами амінокислот, амінами різної будови, аміноетанолом. Нові отримані сполуки охарактеризовано елементним аналізом, ЯМР спектроскопією, хромато-мас-спектрометрією. Визначено температури плавлення всіх синтезованих речовин та константи іонізації сполук, що мають аміногрупи у складі бічного ланцюга. П'ятий розділ присвячено визначенню афінитету отриманих сполук до ДНК, а також дослідженню антибактеріальної, антифунгальної та анальгетичної активності. Встановлено, що всі синтезовані карбоксаміди є високоафінними лігандами ДНК та за своїм афінитетом є або близькими до відомого препарату аміксину, або навіть переважають його, що дозволяє їх розглядати як потенційні противірусні агенти з можливою імуномодуляторною дією. Для сполук з аміногрупами у складі лінкерного амідного ланцюга методом спектروفотометрії досліджено спосіб їх зв'язування з ДНК. Показано, що взаємодія N-[3-(диметиламіно)пропіл]-11-оксоіндено[2,1-*b*]хіноксалін-6-карбоксаміду з ДНК в електронних спектрах відображується як батохромний зсув смуг поглинання з одночасним гіпохромізмом, що експериментально доводить їх взаємодію шляхом «чистої» інтерналізації.

2. The dissertation is devoted to the development of an effective method for the synthesis of amide derivatives of 11-oxoindeno[1,2-*b*]quinoxaline-6-carboxylic acid, the study of their physicochemical characteristics, their affinity for DNA and some biological properties. The introduction substantiates the relevance of the dissertation topic, formulates the goal and objectives of the research, and indicates the scientific novelty and practical significance of the results obtained. The first section presents a literature review, which systematizes data from literature sources on methods for the synthesis of indenoquinoxaline derivatives and the analysis of their biological activity. Special attention is paid to the intercalation method of interaction of these compounds with DNA. The *in silico* methods used in the work are characterized. The second section presents the synthesis methods of both the studied and the starting compounds and their identification parameters. The methods, conditions and main stages of chemical research and biological screening, a description of reagents, and characteristics of equipment and instruments

used in the work are presented. The third section is devoted to the in silico prediction of the biological activity of the amides that were planned to be synthesized. Using the ADMETlab 2.0 program, their physicochemical parameters were analyzed, and it was established that according to Lipinski's rules, they can be classified as "drug-like". The assessment of pharmacokinetic characteristics showed that all compounds are likely to be absorbed in the human intestine, and some are able to penetrate the blood-brain barrier. Almost all compounds are characterized by low clearance values and belong to drugs with short and ultra-short half-lives. According to the prediction, all synthesized substances are quite toxic; however, high values of mutagenic potential and genotoxicity parameters may indirectly indicate the possibility of their intercalation into DNA, which indicates their potential for the treatment of tumors or viral infections. Screening of pharmacological properties by the PharmMapper web server confirmed the ability of amides to bind to biological targets, the vast majority of which are involved in DNA replication and cell division. In particular, it is predicted that some of the synthesized compounds can interact with proteins of opportunistic pathogens *E. coli*, *S. aureus*, and *C. albicans*. Almost all compounds have a high probability of inhibiting protein kinases, which play a key role in cell growth and division. In addition, some of them have the potential to inhibit the action of interferon-induced protein kinase, the excessive activity of which leads to inflammation and tissue damage. Molecular docking confirmed that all compounds can form inclusion complexes with double-stranded polynucleotides, i.e., are potential intercalators to DNA. It was shown that 11-oxoindeno[1,2-b]quinoxaline-6-carboxylic acid is significantly inferior in the gain in binding energy with DNA compared to its amide derivatives, which confirmed the feasibility of their synthesis and further studies. The fourth section is devoted to the synthesis of the basic compound - 11-oxoindeno[1,2-b]quinoxaline-6-carboxylic acid and the development of an effective and universal method for the synthesis of amide derivatives based on it. The regioselectivity of the synthesis reaction of 11-oxoindeno[1,2-b]quinoxaline-6-carboxylic acid by condensation of 2,3-diaminobenzoic acid with ninhydrin was proven, and it was found that an acid with a carboxyl group in position 6 of the indenoquinoxaline skeleton is formed. The stages of developing a method for amidation of 11-oxoindeno[1,2-b]quinoxaline-6-carboxylic acid are described, and the most effective method is determined - by activating the carboxyl group with an ethyl ester of monochlorocarbonic acid. Ten amide derivatives of 11-oxoindeno[1,2-b]quinoxaline-6-carboxylic acid (nine of them are described for the first time) with amino acid esters, amines of various structures, and amino ethanol were synthesized using this method. The newly obtained compounds were characterized by elemental analysis, NMR spectroscopy, and chromatography-mass spectrometry. The melting points of all synthesized substances and the ionization constants of compounds containing amino groups in the side chain were determined. The fifth section is devoted to determining the affinity of the obtained compounds for DNA, as well as the study of antibacterial, antifungal, and analgesic activity. It was found that all synthesized carboxamides are high-affinity DNA ligands, and their affinity is either close to the known drug amixin or even exceeds it, which allows them to be considered as potential antiviral agents with possible immunomodulatory effects. For compounds with amino groups in the linker amide chain, the method of their binding to DNA was studied spectrophotometrically.

Державний реєстраційний номер ДіР:

Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки: Фундаментальні наукові дослідження з найбільш важливих проблем розвитку науково-технічного, соціально-економічного, суспільно-політичного, людського потенціалу для забезпечення конкурентоспроможності України у світі та сталого розвитку суспільства і держави

Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності: Освоєння нових технологій виробництва матеріалів, їх оброблення і з'єднання, створення індустрії наноматеріалів та нанотехнологій

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- Sazonov K.D., Ishkov Yu.V. (2024). Development of an effective method for synthesis of new derivatives of indenoquinoxaline carboxylic acids with esters of α -, β -amino acids. Вісник Одеського національного університету. Хімія. 29, 1(87), 91-98.
- Sazonov K.D., Ishkov Yu.V., Shevchenko O.V. (2024). Synthesis of new derivatives of indenoquinoxaline carboxylic acids with amines and in silico prediction of their biological activity. Voprosy khimii i khimicheskoi tekhnologii, 6, 40-46. (Фахове видання, категорія A, Scopus, Web of Science)
- Sazonov K.D., Ishkov Yu.V., Shevchenko O.V. (2024). Acid-base properties and affinity to DNA of indenoquinoxalinecarboxylic acid derivatives. Journal of Chemistry and Technologies, 32(4), 916-923. (Фахове видання, категорія A, Scopus, Web of Science)

Наукова (науково-технічна) продукція: матеріали

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПВ:

Впровадження результатів дисертації: Впроваджено

Зв'язок з науковими темами: 0124U005001

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Ішков Юрій Васильович

2. Yurii Ishkov

Кваліфікація: д.х.н., с.н.с., 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Код за ЄДРПОУ: 02071091

Місцезнаходження: вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Варениченко Світлана Анатоліївна

2. Svetlana Varenichenko

Кваліфікація: к. х. н., доцент, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:**Повне найменування юридичної особи:** Український державний університет науки і технологій**Код за ЄДРПОУ:** 44165850**Місцезнаходження:** вул. Лазаряна, буд. 2, Дніпро, Дніпровський р-н., 49010, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Журавель Ірина Олександрівна

2. Iryna Zhuravel

Кваліфікація: д. х. н., професор, 02.00.03**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується**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. Снігур Денис Васильович

2. Denys Snigur

Кваліфікація: к.х.н., доцент, 02.00.02**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-4183-0321**Додаткова інформація:****Повне найменування юридичної особи:** Одеський національний університет імені І. І. Мечникова**Код за ЄДРПОУ:** 02071091**Місцезнаходження:** вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна**Форма власності:** Державна**Сфера управління:** Міністерство освіти і науки України**Ідентифікатор ROR:****Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Федько Надія Федорівна

2. Nadiia Fedko

Кваліфікація: к. х. н., доцент, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Код за ЄДРПОУ: 02071091

Місцезнаходження: вул. Дворянська, буд. 2, Одеса, 65082, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

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

Марцинко Олена Едуардівна

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

Марцинко Олена Едуардівна

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Лукашук Світлана Борисівна

Реєстратор

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна