

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0820U100023

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 25-02-2020

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**



## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Фролова Юлія Сергіївна

2. Frolova Yuliia Serhiivna

**Кваліфікація:**

**Ідентифікатор ORCID ID:** Не застосовується

**Вид дисертації:** доктор філософії

**Аспірантура/Докторантура:** ні

**Шифр наукової спеціальності:** 226

**Назва наукової спеціальності:** Охорона здоров'я. Фармація

**Галузь / галузі знань:**

**Освітньо-наукова програма зі спеціальності:** Не застосовується

**Дата захисту:** 21-02-2020

**Спеціальність за освітою:** хімія

**Місце роботи здобувача:** Запорізький державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010741

**Місцезнаходження:** пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, 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 17.600.002

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010741

**Місцезнаходження:** пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, 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:** Запорізький державний медичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010741

**Місцезнаходження:** пр. Маяковського, 26, м. Запоріжжя, Запорізький р-н., Запорізька обл., 69035, 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

**Тема дисертації:**

1. Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)-4R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу
2. Creation of new biologically active compounds in a series of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole

**Реферат:**

1. Дисертаційна робота відноситься до актуальних та важливих проблем сучасної фармації. У роботі висвітлено шлях пошуку біологічно активних речовин на основі розробки методик отримання та вивчення властивостей нових похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що володіють низькою токсичністю, та завдяки високим показникам біологічної активності, можуть стати основою для створення оригінальних лікарських засобів. При цьому до поглибленого вивчення рекомендовано 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін, що має високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для даної сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів. Ретельний аналіз літератури, щодо теми

дослідження, показав цілий ряд питань, що потребують вирішення, серед яких цілеспрямоване створення біологічно активних сполук, похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що проявляють широкий спектр біологічної активності та мають низькі показники токсичності. В ході виконання наукового дослідження адаптовано вже відомі методики синтезу 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що базуються на використанні карбонових кислот із алкільними, арильними та гетерильними замісниками в якості вихідних речовин. Для створення нових похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолів синтезовано тіони, нітрили, кислоти, неорганічні та органічні солі, іміноестери, піридинаміни, іміни та досліджено реакцію подальшого відновлення. В межах наукового дослідження було вирішено атом Сульфору у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу замінити на атом Нітрогену, що дозволило отримати 3-аміно-1,2,4-тріазоли та їх похідні, а саме синтезовані іміни з подальшим відновленням даних сполук, тіосечовини та отримано ацетамід. Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації з індивідуальних розчинників, або їх сумішей. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу. В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано близько 100 нових сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу для яких проведено вивчення різних видів біологічної активності, що дало змогу виявити найактивніші структури та в залежності від природи та положення замісників встановити закономірності «будова-дія». На першому етапі біологічної частини роботи досліджено гостру токсичність 41 синтезованої сполуки похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Встановлено, що ЛД<sub>50</sub> отриманих речовин знаходиться в межах 357-1060 мг/кг. Встановлено закономірності впливу замісників по С<sub>4</sub>-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміно-групу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, а саме: введення в четверте положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника приводить до підвищення токсичності речовин. Це найбільш помітно в ряду 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу. При цьому похідні 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо високі показники діуретичної, антипіретичної та гіпоглікемічної активності у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами; гідроліз нітрילів 2-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо-1,2,4-тріазол-3-іл)оацетатних(пропанових, бензойних) кислот призводить до незначного зменшення гострої токсичності та впливає на високі показники антипіретичної активності; перехід до солей 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот призводить до підвищення показників діуретичної, актопротекторної, антигіпоксичної та гіпоглікемічної дії, при цьому гостра токсичність сполук знаходиться в межах 607-977 мг/кг; заміна тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу призводить до незначного зниження токсичності та підвищення протимікробної та актопротекторної дії. В ході проведеного первинного фармакологічного скринінгу для 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімі-нуметодом дифузії в агарі підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для цієї сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів. Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Результати дисертаційної роботи, впроваджено в навчальний та науково-дослідний процес вищих навчальних закладів України.

2. The thesis is about actual and important problems of modern pharmacy. The path of the search for biologically active substances based on the development of methods for obtaining was investigated and the properties of new derivatives of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazoles, which have low-toxicity and high levels of biological activity, was studied. These compounds can be the basis for the creation of original medicines. Furthermore, 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl-1-(5-nitrofur-2-yl)methanimine, which has high rates of antimicrobial and antifungal activity, is recommended for the in-depth study. For this compound, the project of laboratory synthesis method, technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for the manufacture of non-sterile medicinal products have been developed and approved. Moreover, the careful analysis of the literature revealed a number of issues requiring a solution, among which the

purposeful creation of biologically active compounds, derivatives of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole, which exhibit a wide spectrum of biological activity and have low toxicity. Known methods of synthesis of 3-thio(amino)-1,2,4-triazoles, which are based on the use of carboxylic acids with alkyl-, aryl- and heteryl-substituents, have been adopted. For creating new derivatives of 1,2,4-triazoles thiones, nitriles, acids inorganic and organic salts, amines, imines with selective reduction of imino-group were synthesized. The next stage of our work it was replaced the Sulfur on the Nitrogen in the third position of the 1,2,4-triazole, which allowed the creation of 3-amino-1,2,4-triazole and their derivatives, imines, amines, thioureas and acetamide. All synthesized substances were purified by the method of crystallization from individual solvents or their mixtures. The structure of synthesized compounds was confirmed by a complex of modern physical-chemical methods of analysis. During the thesis, about 100 new compounds were synthesized in the series of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole which have different types of biological activity. In the first stage of the biological part of the work, the acute toxicity of 41 synthesized derivatives of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole were studied. It has been established that the LD50 of the synthesized substances were in the range of 357-1060 mg / kg. The regularities of the substitution effects on the C4 atom of the nucleus were established 1,2,4-triazole and when replacing Sulfur with Nitrogen in the third position of heterocycle, i.e. the introduction into the fourth position of the 1,2,4-triazole of the phenyl substituent leads to increase in the toxicity of substances. This is the most noticeable in the series of 3-thio derivatives of 1,2,4-triazole. The derivatives of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-3-thio-1,2,4-triazole have high diuretic, antipyretic and hypoglycemic activity rates compared to 3-amino-1,2,4-triazoles; the hydrolysis of nitriles of 2-(5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-3-thio-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic(propanoic, benzoic) acids are resulted in slight decrease in acute toxicity, and influences high levels of antipyretic activity; the transition to salts of 2-, 4-[5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoic acids are led to increase in the diuretic, actoprotective, antihypoxic and hypoglycemic effects, with acute toxicity of compounds in the 607-977 mg / ml; the substitute of the Sulfur by the amino-group in the third position of the 1,2,4-triazole is led to slight decrease in toxicity, antimicrobial and antifungal activity. According to our research, the primary pharmacological screening for 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl-1-(5-nitrofuran-2-yl)-methanamine were confirmed by diffusion in Agar. It was showed the high rates of antimicrobial and antifungal activity. For this compound, the project of the laboratory synthesis method, the technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for manufacturing non-sterile medicinal products have been developed and approved. The results of the study of biological activity were decided, laws of the "structure-action" dependence were established, which can be applied for the purposeful search for biologically active compounds among the derivatives of 5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-3-thio(amino)-1,2,4-triazole. The results of the thesis, which were introduced in the educational and research process of higher educational institutions of Ukraine.

**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 ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:**

**Зв'язок з науковими темами:**

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Каплаушенко Андрій Григорович
2. Kaplaushenko Andrii Hryhorovych

**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. Омелянчик Людмила Олександрівна
2. Omelianchuk Liudmyla Oleksandrivna

**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. Березнякова Наталя Леонідівна
2. Berezniakova Natalia Leonidivna

**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. Панасенко Олександр Іванович

2. Panasenko Oleksandr Ivanovych

**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 Ivanovych

**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

