Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0824U002981

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-09-2024

Статус: Наказ про видачу диплома

Реквізити наказу МОН / наказу закладу: Наказ №510-34 від 23.09.24

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Киричок Олександр Олександрович
2. Oleksandr O. Kyrychok

Кваліфікація:

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: 03-09-2024

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): 6132

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, 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: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації: Українська

Коди тематичних рубрик: 31.27

Тема дисертації:

1. Синтез нових мультифункціональних спіроциклічних азетидинів методом [2+2] циклоприєднання та їх застосування в медичній хімії.

2. Synthesis of new polyfunctional spirocyclic azetidines using the [2+2]cycloaddition method та their application in medicinal chemistry.

Реферат:

1. Дисертація присвячена розробці препаративних методів синтезу нових мультифункціональних спіроциклічних азетидинів шляхом [2+2] циклоприєднання та їх застосуванню у розробці фармакологічних препаратів. Перший розділ дослідження описує синтез 2-заміщених азаспіро[3.3]гептанів як спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів та їх валідацію у відкритті ліків. Для синтезу цільової спіроциклічної сполуки було використано модифікацію реакції Штаудінгера між кетенами та N-TMS-імінами для NНазетидинонів. Комерційно доступна циклобутанкарбонова кислота була легко перетворена на відповідний хлорангидрид і далі на кетен шляхом обробки DIPEA. У свою чергу бензальдегід був перетворений in situ на TMS-імін дією LiN(TMS)2. Наступна термічна реакція Штаудінгера між кетеном і

TMS-іміном дала бажаний спіроциклічний азетидинон (3-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан-1-он) з виходом 81%. Подальше відновлення амідної групи дало цільовий амін (1-феніл-2-азаспіро[3.3]гептан) з виходом 76%. Обидві вихідні речовини (циклобутанкарбонова кислота і бензальдегід) – є досить недорогими і доступними реагентами, що дозволило здійснити масштабування реакції і отримати 50 г ключового аміну за один синтетичний підхід. Далі було досліджено межі застосування реакції, а саме проведено варіювання альдегідної складової перетворення: ряд як ароматичних (у тому числі гетероароматичних), так і аліфатичних альдегідів був успішно перетворений на відповідні спіроциклічні похідні. Структуру однієї з одержаних спіроциклічних похідних, а саме 1-(піридин-3-іл)-2-азаспіро[3.3]гептану було підтверджено за допомогою рентгеноструктурного дослідження. Далі було вивчено фізико-хімічні характеристики синтезованих спіроциклічних будівельних блоків і порівняно одержані дані з даними для відповідних похідних піперидинів. Усі синтезовані спіроциклічні похідні мали належні фізико-хімічні властивості для використання у розробці ліків: вони були хімічно та метаболічно стабільними in vitro, мали належну ліпофільність і хорошу розчинність у воді. Для демонстрації потенціалу синтезованих спіроциклічних аналогів 2-заміщених піперидинів для розробки ліків було синтезовано спіроциклічний аналог бупівакаїну (місцевого анестетика, схваленого FDA) з залишком 2-азаспіро[3.3]гептану замість піперидину. Спіроциклічна похідна продемонструвала аналогічну тривалість, але водночас швидший початок дії in vivo порівняно з бупівакаїном. Крім того, спіроциклічна сполука показала дещо нижчий рівень системної токсичності у мишей in vivo.

2. The dissertation is devoted to the development of preparative methods for the synthesis of new multifunctional spirocyclic azetidines by [2+2]cycloaddition and their application in drug discovery. The first chapter of the study describes the synthesis of 2-substituted azaspiro[3.3]heptanes as spirocyclic analogs of 2-substituted piperidines and their validation in drug discovery. A modification of the Staudinger reaction between ketenes and N-TMS-imines for NH-azetidinones was used for the synthesis of the target spirocycle. Commercially available cyclobutane carboxylic acid was readily converted to the corresponding chloro anhydride and then to the ketene by treatment with DIPEA. In turn, benzaldehyde was converted in situ to TMS-imine by LiN(TMS)2. A subsequent thermal Staudinger reaction between ketene and TMS-imine afforded the desired spirocyclic azetidinone (3-phenyl-2-azaspiro[3.3]heptan-1-one) in 81% yield. Further reduction of the amide group gave the desired amine (1-phenyl-2 azaspiro[3.3]heptane) in 76% yield. Both starting substances (cyclobutane carboxylic acid and benzaldehyde) are quite inexpensive and available reagents, which made it possible to scale up the reaction and obtain 50 g of the key amine in one synthetic run. Next, the scopes and limitations of the reaction were investigated, namely, the variation of the aldehyde component of the transformation was carried out: a number of aromatic, heteroatomic, and aliphatic aldehydes were successfully transformed into the corresponding spirocyclic derivatives. The structure of one of the obtained spirocyclic derivatives, 1-(pyridin-3- yl)-2-azaspiro[3.3]heptane, was confirmed by X-ray diffraction. Further, the physicochemical characteristics of the synthesized spirocyclic building blocks were investigated and the data obtained were compared with the data of the corresponding piperidine derivatives. All synthesized spirocyclic derivatives had appropriate physicochemical properties for use in drug discovery: they were chemically and metabolically stable in vitro, had appropriate lipophilicity and good solubility in water. To demonstrate the drug discovery potential of the synthesized spirocyclic analogs of 2-substituted piperidines, a spirocyclic analog of bupivacaine (an FDAapproved local anesthetic) with a 2-azaspiro[3.3]heptane residue instead of piperidine was synthesized. The spirocyclic derivative showed a similar duration, but at the same time a faster onset of action in vivo compared to bupivacaine. In addition, the spirocyclic compound showed a slightly lower level of toxicity in mice in vivo.

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: Не застосовується

Підсумки дослідження: Нове вирішення актуального наукового завдання

Публікації:

- 1. Kirichok A. A., Shton I., Kliachyna M., Pishel I., Mykhailiuk P. K. 1-Substituted 2-Azaspiro[3.3]heptanes: Overlooked Motifs for Drug Discovery. Angew. Chem. Int. Ed., 2017, 56(30), 8865–8869
- 2. Kirichok A. A., Tkachuk H., Kozyriev Y., Shablykin O., Datsenko O., Granat D., Yegorova T, Bas J., Semirenko V, Pishel I., Kubyshkin V., Lesyk D., Klymenko-Ulianov O., Mykhailiuk P. K. 1-Azaspiro[3.3]heptane as Bioisostere of Piperidine. Angew. Chem. Int. Ed., 2023, 62(51), e202311583.
- 3. Kirichok A. A., Yegorova T. V. Functionalized Derivatives of 2-azaspiro- [3.3]heptane-1-carboxylic Acid and 7-oxa-2-azaspiro[3.5]nonane-1-carboxylic Acid for Drug Design. Fr.-Ukr. J. Chem., 2023, 11(2), 31-38

Наукова (науково-технічна) продукція:

Соціально-економічна спрямованість:

Охоронні документи на ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації: Впровадження не планується

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Михайлюк Павло Костянтинович

2. Pavlo K. Mykhailiuk

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, 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. Назаренко Костянтин Генадійович

2. Kostiantyn H. Nazarenko

Кваліфікація: д. х. н., н.с, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут органічної хімії Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417325

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 5, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Фрасинюк Михайло Сергійович

2. Mykhailo S. Frasyniuk

Кваліфікація: д. х. н., старший науковий співробітник, 02.00.03

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В. П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Академіка Кухаря, буд. 1, Київ, 02094, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR:

Рецензенти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Гордієнко Ольга Василівна

2. Olha V. Hordiienko

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Хиля Ольга Володимирівна
2. Olha V. Khylia

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

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Додаткова інформація:

Повне найменування юридичної особи: Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Код за ЄДРПОУ: 02070944

Місцезнаходження: вул. Володимирська, буд. 60, Київ, 01033, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління: Міністерство освіти і науки України

Ідентифікатор ROR:

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради	Воловенко Юліан Михайлович
Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні	Воловенко Юліан Михайлович
Відповідальний за підготовку облікових документів	Воронцова Оксана Анатоліївна
Реєстратор	УкрІНТЕІ
Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності	Юрченко Тетяна Анатоліївна