# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

**Державний обліковий номер:** 0820U100283

**Особливі позначки:** відкрита

**Дата реєстрації:** 23-10-2020

**Статус:** Захищена

**Реквізити наказу МОН / наказу закладу:**

## II. Відомості про здобувача

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Ставицький Віктор Валерійович
2. Stavytskyi Viktor Valeriiovych

**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:** 15-10-2020

**Спеціальність за освітою:** фармація

**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 17.600.14

**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:** 76.31.30

**Тема дисертації:**

1. Піроло(піридо)[1,2-a]триазоло(триазино)[c]хіназоліни: синтез, модифікація, фізико-хімічні та біологічні властивості

2. Pyrrolo[pyrido][1,2-a]triazolo(triazino)[c]quinazolines: synthesis, modification, physicochemical and biological properties.

**Реферат/анотація:**

1. Дисертаційна робота присвячена розробці стратегії спрямованого пошуку протизапальних агентів з використанням методології insilico, invitro та invivo, в межах якої синтезовано ряд невідомих заміщених піроло(піридо)[1,2-a]триазоло(триазино)[c]хіназолінів, при цьому встановлено вплив ряду чинників на перебіг тандемноїгетероциклізації, вивчені фізико-хімічні властивості, протизапальна, антирадикальна та ЛОГ-інгібуюча активність синтезованих сполук, встановлені якісні (SAR-аналіз) та кількісні (QSAR-аналіз) закономірності «структура – активність», розроблені «фармакофорні» моделі для подальшої розробки ефективного напрямку оптимізації даної гетероциклічної системи, виявлений АФІ з високою протизапальною активністю, який рекомендований для подальших біологічних досліджень. Вперше

створена віртуальна бібліотека піроло-(піридо-)[1,2-a][1,2,4]¬триазоло-([1,2,4]триазино-)-[c]хіназолінів як потенційних протизапальних засобів. Досліджено особливості взаємодії 2-(3-R-1H-1,2,4-триазол-5-іл)- та 2-(6-R-2,5-дигідро-5-оксо-1,2,4-триазин-3-іл)анілінів з кетокарбоновими кислотами (4-оксопентанова, 4-оксо-4-фенілбутанова, 2-оксопентандіова, 3-оксогептандіова, 5-оксогексанова кислоти) та показано, що у залежності від умов проведення гетероциклізації (розчинник, температура, тривалість) продуктами можуть бути як частково гідровані [1,2,4]триазоло-(триазино-)[c]хіназолін-пропанові (бутанові) кислоти так і піроло-(піридо-)[1,2-a][1,2,4]триазоло-(триазино-)[c]хіназоліни. Розроблені оптимальні умови синтезу були використані для препаративного одержання останніх. Запропоновано методи формування невідомих 2-R1-4a-метил-(феніл-)-5,6-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-7(4aH)-онів, 3-R1-5a-метил-(феніл-)-6,7-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2,8(5aH)-діонів, 2-R1-4a-метил-4a, 5,6,7-тетрагідро-8H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]хіназолін-8-онів, 3-R1-5a-метил-5a,6,7,8-тетрагідро-2H, 9H-піридо[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-2,9-діонів, 2-R1-7-оксо-6,7-дигідропіроло[1,2-a][1,2,4]триазоло[1,5-c]¬хіназолін-4a(5H)- та 3-R1-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонових (пропанових) кислот. Проведена структурна модифікацію карбоксильної групи у піроло[1,2-a]¬[1,2,4]триазоло-(триазино-)[c]хіназолін-карбонових (пропанових) кислот з метою з метою покращення фармакокінетичних, фармако-технологічних характеристик. При цьому, розроблено методи синтезу естерів і амідів 2,8-діоксо-3-R1-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a(6H)-карбонових (пропанових) кислот. В процесі виконання роботи синтезовано 106 сполук (90 вперше) для яких проведене всебічне дослідження фізико-хімічних властивостей з використанням комплексу методів (ІЧ-, 1H, 13C ЯМР-спектроскопія, хромато-мас- та мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз), що дозволило встановити напрямки протікання реакції гетероциклізації та особливості будови їх молекул. Встановлено, що серед піроло-(піридо-)[1,2-a][1,2,4]триазоло-([1,2,4]¬триазино-)-[c]хіназолінів висока протизапальна активність характерна для заміщених 2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіна¬золін-карбонових кислот, які на моделі карагенінового та формалінового набряку перевищують референс-препарат «Диклофенак», а прогностичні значення афінності та візуалізації розміщення зазначених сполук в активних центрах біомішенейстали теоретичною платформою для вивчення ймовірного механізму їх дії, а саме інгібування ДФПГ та ЛОГ методами invitro. Показано, для зазначених гетарилкарбонових кислот у більшості випадків характерна висока ЛОГ-інгібуюча і антирадикальна активність, що може розглядатись як один із можливих механізмів протизапальної активності. Вперше за результатами скринінгу синтезованих сполук invivo встановлено якісну (SAR), кількісну (QSAR) закономірність «структура-активність», створені «фармакофорні» моделі для розробки ефективного напрямку оптимізації та подальшого прогнозування прояву протизапальної активності серед піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолінів. Показано, до «критичних» фармакофорних фрагментів, що обумовлюють прояв протизапальної активності, окрім самого гетероциклу можна віднести атом Оксигену у положенні 2, карбоксильну та етилкарбоксильну групу у положенні 5a. Додатковими факторами , що сприяють прояви протизапальної дії є наявність метильної групи або 4-флуорофенільного фрагменту у положенні 3 та атомів Флуору у положеннях 11, 12. Розроблена стратегія пошуку НПЗЗ серед піроло-(піридо-)[1,2-a]триазоло-(триазино-)[c]хіназолінів та продуктів їх модифікації дозволила виявити перспективний АФІ з високою протизапальною активністю, а саме 3-(3-метил-2,8-діоксо-7,8-дигідро-2H-піроло[1,2-a][1,2,4]триазино[2,3-c]хіназолін-5a-(6H)-іл)-пропанову кислоту, яка є практично нетоксичною (ЛД50 > 1500 мг/кг) у порівнянні з натрію диклофенаком, перевищує його за ефективністю та терапевтичним індексом.

2. The thesis is devoted to the development of a strategy for directed search of anti-inflammatory agents using the in silico, in vitro and in vivo methodology, within which a number of unknowns substituted pyrrolo(pyrido)[1,2-a]triazolo(triazino)[c]quinazolines were synthesized. At same time, the influence of several factors on the course of tandem heterocyclization, physicochemical properties, anti-inflammatory, anti-radicaland LOX-inhibitory activity of the synthesized compounds were established. The interaction features of 2-(3-R-1H-1,2,4-triazol-5-yl)- and 2-(6-R-2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-triazine-3-yl)anilines with ketocarboxylic acids (4-oxopentanoic, 4-oxo-4-phenylbutanoic, 2-oxopentanedioic, 3-oxoheptandioic, 5-oxohexanoic acids) were investigated. The developed

optimal conditions were used for the preparative synthesis of the above. Also the methods of forming unknown 2-R1-4a-methyl-(phenyl-)-5,6-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-7(4aH)-ones, 3-R1-5a-methyl-(phenyl-)-6,7-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,8(5aH)-diones, 2-R1-4a-methyl-4a,5,6,7-tetrahydro-8H-pyrido[1,2-a]-[1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-8-ones, 3-R1-5a-methyl-5a,6,7,8-tetrahydro-2H,9H-pyrido[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-2,9-diones, 2-R1-7-oxo-6,7-dihydropyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo[1,5-c]quinazoline-4a(5H)- and 3-R1-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)-carboxylic (propanoic) acids have been proposed. The structural modification of the carboxyl groupin pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazolo-(triazino-)[c]quinazoline-carboxylic (propanoic) acids was the aimofimproving the pharmacokinetic and pharmaco-technological characteristics. Inthiscase, methods for the synthesis of estersandamides of 2,8-dioxo-3-R1-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)-carboxylic (propanoic) acids were developed. The Tandem heterocyclization of 2-(6-R1-2,5-dihydro-5-oxo-1,2,4-triazin-3-yl)anilines with diethyl 4-oxoheptanedioate provedtobe a more efficient method of ester synthesis. It was shown, that 3-R1-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino¬[2,3-c]quinazoline-5a(6H)-carboxylic acid seas ilyform water-solubles alts with inorganic an dorganic bases. During the studies 106 compounds (90 for the first time) were synthesized for which a comprehensive study of physicochemical properties was performed using a set of methods (IR, 1H, 13C, NMR spectroscopy, chromato-mass and massspectrometry, X-ray diffraction analysis), which allowed to establish the directions oft heheterocyclization reaction and the peculiarities of their structure. It was found, that among pyrrolo-(pyrido-)[1,2-a][1,2,4]triazolo-([1,2,4]triazino-)-[c]quinazolines high anti-inflammatory activity was characteristic for substituted of 2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-carboxylic acids, which in the model of carrageen an and formaline demaexceed the reference drug «Diclofenac», and prognostic values of affinity and visualization of the secom pounds in active centers of biotargets have become a the oretical platform for studying the probable mechanism of their action, namely inhibition of DFPG and LOG by invitro methods. It was shown, that mentioned getarylcarboxylic acids in most cases were characterized by high LOG-inhibitory and antiradical activity, which could beconsidered as one of the possible anti-inflammatory mechanisms. For the first time, the in vivo screening results of the synthesized compound sall owed to establish qualitative (SAR), quantitative (QSAR) «structure-activity» relationships and to create pharmacophoremodels as an effective direction of optimization and further prediction of anti-inflammatory activity among pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolines. It is shown, that the «critical» pharma cophore fragments that cause the manifestation of anti-inflammatory activity, in addition to the heterocycle itself, include the Oxygen atom in the second position, the carboxyl and ethylcarboxyl group sin the 5ath position. Additional factors that contribute to the manifestations of anti-inflammatory activity were the presence of a methyl group or 4-fluorophenyl fragment in the third position and fluor ineatom sin the 11th and 12th positions. The developed strategy of NSAID search amongpyrrolo-(pyrido-)[1,2-a]triazolo-(triazino-)[c]quinazolines and products of their modification allowed to reveal a promising active pharmaceutical ingredient with high anti-inflammatory activity, namely 3-(3-methyl-2,8-dioxo-7,8-dihydro-2H-pyrrolo[1,2-a][1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline-5a(6H)-yl)-propanoic acid, which is virtually on-toxic (LD50>1500 mg/kg) compared to diclofenac sodium, exceeds it in efficacy and therapeutic index and is recommended for fur the rin-depth pharmacological studies.

**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. Коваленко Сергій Іванович
2. Kovalenko Sergiy Ivanovich

**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. Омельянчик Людмила Олександрівна
2. Omelianchyk 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. Георгіянц Вікторія Акопівна

2. Georgiyanc Viktoriya Akopivna

**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. Романенко Микола Іванович

2. Romanenko Mykola 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. 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

## VIII. Заключні відомості

| | |
|---|---|
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради** | Книш Євгеній Григорович |
| **Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні** | Книш Євгеній Григорович |
| **Відповідальний за підготовку облікових документів** | |
| **Реєстратор** | |
| **Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності** | Юрченко Т.А. |

