Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0820U100282

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. Михальченко Євген Костянтинович
2. Mykhalchenko Yevhen Kostiantynovych

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 17.600.13

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. Синтези, властивості та перетворення 7-заміщених 3-бензил-8-пропілксантинів
2. Syntheses, properties and transformation of 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines

Реферат:

1. Робота присвячена пошуку нових біологічно активних речовин серед 7-заміщених похідних 3-бензил-8-пропілксантину, розробці препаративних методик їх синтезу, вивченню фізико-хімічних властивостей новосинтезованих сполук, проведенню первинного фармакологічного скринінгу з метою визначення сполук з низькою токсичністю та високими показниками біологічної активності. На підставі квантово-хімічних розрахунків теормодинамічних параметрів процесів, методом теорії функціоналу густини, запропоновано ймовірні механізми перебігу хімічних реакцій – замикання імідазольного циклу при побудові вихідного 3-бензил-8-пропілксантину; гетеро циклізації гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з анелюванням піразольного циклу у заміснику положення 7; побудови оксадіазольного циклу у бічному ланцюзі шляхом гетеро циклізації іліденгідразидів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. З метою регуляції параметру ліпофільності речовин а також розширення арсеналу біологічно-активних

сполук, похідних 3-бензил-8-пропілксантину, синтезовано ряд неописаних в літературі водорозчинних солей 3-бензил-8-пропілксантину – зручних об'єктів для фармакологічних досліджень, а взаємодією вихідної сполуки з галогенопохідними алканів, алкенів, арил(гетерил)алканів та ароматичних кетонів отримані більш полярні 7-заміщені похідні 3-бензил-8-пропілксантину. Запропоновано три методи синтезу 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти – прямою взаємодією з хлорацетатною кислотою або хлорацетамідом чи естерами хлороацетатної кислоти. Досліджено три методики синтезу неописаних в літературі естерів 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Для подальшого розширення арсеналу перспективних біологічно активних сполук був отриманий гідразид 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти, який було запропоновано в якості базової структури, що дозволила отримати похідні ксантину, які містять гетероциклічні замісники у бічному карбоновому ланцюзі. Так, для одержання неописаного в літературі 3-бензил-8-пропіл-7-[2'-оксо-2'-(3",5"-диметилпіразол-1"-іл)етил]ксантину було розроблено дві прості у виконанні методики синтезу взаємодією гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти з ацетилацетоном, а на підставі квантово-хімічних розрахунків за методом DFT запропонований ймовірний механізм перебігу реакцій. При одержанні потенційних біологічно-активних сполук з низькими показниками токсичності були адаптовані препаративні методики синтезу іліденпохідних гідразиду 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатної кислоти. Показана можливість використання цих іліденгідразидів в реакціях гетероциклізації для отримання неописаних раніше 7-([4'-ацетил-5'-R-4',5'-дигідро-1',3',4'-оксадіазол-2'-іл]метил)-3-бензил-8-пропілксантинів, які в своїй структурі поєднують два фармакологічно перспективних гетероцикли. Вперше були одержані 3-бензил-7-[(4'-R-5'-меркапто-1',2',4'-тріазол-3'-іл)метил]-8-пропілксантини. На основі отриманих N-алкіл(феніл)гідразинокарботіоамідів 3-бензил-8-пропілксантину вперше синтезовані сполуки, які поєднують в одній молекулі ксантиновий та тіазольний або тіазолідиновий цикли. В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано111 нових сполук для яких проведено дослідження різних видів біологічної активності, що дало змогу виявити найактивніші структури та встановити закономірності «будова-дія». Здійснено фармакологічний скринінг синтезованих сполук на антиоксидантну (63), діуретичну (24), протимікробну (20), протигрибкову (20), та гіпоглікемічну дії (7) внаслідок чого встановлено, що 3-бензил-8-пропілксантин, його ксантиніди, 7-алкіл(аралкіл)заміщені, 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетатна кислота та її похідні, а також 7-заміщені 3-бензил-8-пропілксантини, що містили у бічному ланцюзі гетероциклічні замісники виявляють досліджувані активності і в ряді випадків перевищують еталони порівняння. Проведено аналіз залежності біологічної дії синтезованих сполук від їх будови. Знайдені закономірності дозволили виявити ряд перспективних напрямків для подальшого пошуку нових біологічно активних сполук. За результатами invitro-дослідження АОА відібрана найбільш активна сполука, актопротективні та кардіопротективні властивості якої було вивчено на модельній патології. Для подальшого поглибленого фармакологічного дослідження запропоновано L-аргініна 3-бензил-8-пропілксантин-7-іл ацетат, який виявляє виражену актопротективну дію та відноситься до практично нетоксичних речовин. Для стандартизації субстанції «сполуки-лідера» розроблено проект «Методики контролю якості» на порошок (субстанцію) для виробництва стерильних лікарських засобів. Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед 7-заміщених похідних3-R-8-R'ксантинів.

2. compound with halogenated derivants of alkanes, alkenes, aryl(heteryl)alkanes and aromatic ketones enabled to obtain more polar 7-substituted derivants of 3-benzyl-8-propylxanthine. Three methods for the synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl ethanoic acid have been proposed. In order to further expand the range of prospective biologically active compounds, 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazide was obtained. It was proposed as a basic structure, which allowed to obtain xanthine derivants containing heterocyclic substituents in the side carbon chain. For instance, to obtain previously not described 3-benzyl-8-propyl-7-[2'-oxo-2'-(3'',5''-dimethylpyrazole-1''-yl)ethyl]xanthine, two easy-to-perform methods of synthesis by the interaction of 3-benzyl-8-propylxanthine-7-yl acetic acid hydrazide with acetylacetone were developed. Grounding on the quantum chemical calculations by DFT method, a probable mechanism of reactions behavior was suggested.

Preparative methods for the synthesis of 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid hydrazideylidenederivants were adapted to obtain potential biologically active compounds with low toxicity. The author has shown the potential of using these ylidenehydrazides in heterocyclization reactions to obtain previously undescribed 7-([4'-acetyl-5'-R-4',5'-dihydro-1',3',4'-oxadiazol-2'-yl]methyl)-3-benzyl-8-propylxanthines, which structurally combine two pharmacologically prospective heterocycles. It is for the first time that 3-benzyl-7-[(4'-R-5'-mercapto-1',2',4'-triazole-3'-yl)methyl]-8-propylxanthines were obtained. Basing on the obtained 3-benzyl-8-propylxanthine N-alkyl(phenyl)hydrazinocarbothioamides, compounds that combine xanthine and thiazole or dihydrothiazole cycles in one molecule, have been synthesized for the first time. In the course of the dissertation research, 111 new compounds were synthesized for which the study of different types of biological activity was performed, which allowed to reveal the most active structures and to establish the regularities of "structure-action". Pharmacological screening of the synthesized compounds for antioxidant (63), diuretic (24), antimicrobial (20), antifungal (20), and hypoglycemic effects (7) was performed. As a result, it was found that 3-benzyl-8-propylxanthine, its xanthinides, 7-alkyl(aralkyl)substituted, 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetic acid and its derivants, as well as 7-substituted 3-benzyl-8-propylxanthines that contained heterocyclic substituents in the side chain, demonstrate the studied activities and in some cases exceed the reference standards. The dependence of biological action of the synthesized compounds on their structure has been analyzed. Discovered regularities allowed to reveal a number of perspective directions for further search of new biologically active compounds. According to the results of in vitro studies of AOA, the most active compound was selected, the actoprotective and cardioprotective properties of which were studied on a model pathology. L-arginine 3-benzyl-8-propylxanthin-7-yl acetate, which has a pronounced actoprotective effect and belongs to practically non-toxic substances, has been proposed for further in-depth pharmacological research. In order to standardize the "leader-compound" substance, a project of quality control methods for powder (substance) for the production of sterile medications has been designed. The results of the biological action study, as well as the established patterns of "structure-action" dependence, can be used for a targeted search for biologically active compounds among 7-substituted derivants of 3-R-8-R'xanthines.

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. Александрова Катерина Вячеславівна

2. Aleksandrova Kateryna Viacheslavivna

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.03

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. 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

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

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. Каплаушенко Андрій Григорович
2. Kaplaushenko Andrii Hryhorovych

Кваліфікація: д.фарм.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 Коваленко Сергій Іванович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні Коваленко Сергій Іванович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності

Юрченко Т.А.