

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0505U000064

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 09-02-2005

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лесик Роман Богданович
2. Lesyk Roman Bogdanovych

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: доктор наук

Аспірантура/Докторантура: ні

Шифр наукової спеціальності: 15.00.02

Назва наукової спеціальності: Фармацевтична хімія та фармакогнозія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 21-01-2005

Спеціальність за освітою: 7.11.201

Місце роботи здобувача: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

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): Д 35.600.02

Повне найменування юридичної особи: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, 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: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: 79010, м. Львів, вул. Пекарська 69

Форма власності:

Сфера управління: Міністерство охорони здоров'я України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 76.31.35

Тема дисертації:

1. Синтез та біологічна активність конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів
2. Synthesis and biological activity of condensed and non-condensed heterocyclic systems based on 4-azolidones

Реферат:

1. Об'єкти - реакції [2+3]-циклоконденсацій у синтезі 4-азолідонів, взаємодія 4-азолідонів з оксосполуками, реакції ацилювання, гетероциклізації, амінометилування, лужного гідролізу, алкілювання, гетеродієнового синтезу, "доміно" реакції; мета - синтез нових конденсованих і неконденсованих гетероциклічних систем на основі 4-азолідонів, пошук серед них ефективних та малотоксичних речовин з протираковою, антиоксидантною, антирадикальною, протигіпоксичною, церебропротекторною, протизапальною, антиконвульсантною та антимікробною активностями як потенційних лікарських засобів; методи дослідження - органічний синтез, спектральні методи (УФ-, ІЧ-, ЯМР-, мас-спектроскопія), рентгеноструктурний аналіз, елементний аналіз, тонковерстова хроматогра-фія, віртуальний біологічний скринінг, традиційний та високоефективний фармакологічний скринінг, 2D-QSAR аналіз; новизна -

запропоновано ряд ефективних реагентів для конструювання біологічно активних молекул, в тому числі 2-карбетоксиметилтіо-2-тіазолін-4-он, ароїлакрилові кислоти, малеїнангідрид та малеїніміди, цитраконовий ангідрид, 2,4-азолідиндіон-5-оцтові кислоти, 5-карбоксиметиліден-2,4-тіазолідиндіон, хлорангідриди 5-ариліден-2,4-тіазолідиндіон-3-алканкарбонових кислот, ангідриди 5-ариліденроданін-3-сукцинатної кислоти, альдегіди з дієнофільними фрагментами у молекулах, 5-(2-оксифеніл-метиліден)ізороданіни, хлорангідриди ізоціокумарин-3-карбонових кислот. Одержано нові гетероциклічні системи - 3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0_{2,10}.0_{4,8}]тетрадецен-4(8) та 3,7-дитіа-5,14-діазапентацикло[9.5.1.0_{2,10}.0_{4,8}.0_{12,16}]гептадецен-4(8). Встановлено факт "доміно" взаємодії 5-(2-оксифеніл)мети-ліденізороданінів з ангідридами ненасичених кислот, що поєднує ацилювання фенольної групи із спонтанною [4+2]-циклоконденсацією інтермедіату *in situ*. Уперше виявлено, що 4-азолідинтіоні тандемно реагують з альдегідами, які вміщують дієнофільний фрагмент, з проходженням послідовних реакцій Кньюенагеля та гетеродієнового синтезу. Одержано сфокусовану комбінаторну бібліотеку, що вміщує 80 оригінальних гетероциклічних сполук, які проявляють протиракову, протизапальну, протишемічну, антиоксидантну, антирадикальну, протигіпоксичну, протиконвульсантну та антимікробну активності. Дисертаційна робота має пріоритет на протиракову дію 4-тіазолідонів та споріднених гетероциклічних систем; результати - розроблено препаративні методи синтезу 2-ариламіно-2-тіазолін-4-онів, 2-іміно-4-тіазолідонів, 2,4-тіа(іміда)золідиндіон-3 та 5-карбонових кислот та їх функціональних похідних, азоло-тіопіранів, тіоізокумаринів. Виявлено ряд нових високоефективних та малотоксичних сполук для поглиблених досліджень як потенційних лікарських засобів. На основі 2D-QSAR аналізу скрінінгових результатів сформульовано ряд положень для спрямованого синтезу сполук з протизапальною та антимікробною діями з групи азолідинів; впроваджено - у навчальний та науковий процес Національного фармацевтичного університету (акти впровадження від 27.05.04, 03.06.04 та 10.06.04), науковий процес Інституту молекулярної біології та генетики НАН України (обидва акти впровадження від 14.01.04), Луганського державного медичного університету (акт впровадження від 10.11.03), а також використані у навчальній програмі дисципліни "Комп'ютерні технології у фармації" (програма затверджена ЦМК ЛДМУ імені Данила Галицького від 5.12.02, протокол №2); галузь - фармація.

2. Object - [2+3]-cyclocondensations in synthesis of 4-azolidones, interaction of 4-azolidones with oxocompounds, reactions of acylation, heterocyclization, alkaline hydrolysis, alkylation, heterodiene synthesis, "domino" reactions; aim - synthesis of new condensed and non-condensed heterocyclic systems based on 4-azolidones, search among them effective and non-toxic substances with anticancer, antioxidant, antiradical, antihypoxant, cerebroprotective, anti-inflammatory, anticonvulsant and antimicrobial activities as potential drugs; methods - organic synthesis, spectral methods (UV-, IR-, NMR-, mass-spectroscopies), X-ray analysis, elemental analysis, chromatography, virtual biological screening, traditional and high-throughput pharmacological screening, 2D-QSAR analysis; novelty - group of effective reagents for construction biologically active molecules were proposed, such as 2-carbethoxymethylthio-2-thiazoline-4-one, aroylacrylic acids, maleic anhydride and maleimides, cytraconic anhydride, 2,4-azolidinedione-5-acetic acids, 5-carboxymethylidene-2,4-thiazolidinedione, 5-arylidene-2,4-thiazolidinedione-3-alkancarboxylic acid chlorides, anhydrides of 5-arylidenerhodanine-3-succinic acid, aldehydes with dienophilic fragment in molecules, 5-(2-hydroxyphenylmethylidene)isorhodanines, isothiocoumarine-3-carboxylic acid chlorides. New heterocyclic systems - 3,7-dithia-5-azatetracyclo[9,2,1,0_{2,10},0_{4,8}]tetradecene-4(8) and 3,7-dithia-5,14-diazapentacyclo[9,5,1,0_{2,10},0_{4,8},0_{12,16}]heptadecene-4(8) - were obtained. Fact of "domino" reaction of 5-(2-hydroxyphenylmethylidene)isorhodanines with anhydrides of unsaturated dicarboxylic acids, combining acylation of phenolic hydroxygroup and spontaneous intermediate [4+2]-cyclocondensation *in situ* was determined. For the first time it was determined, that 4-azolidinethiones and aldehydes with dienophilic fragment react by tandem-type with cascade passing Knoevenagel and heterodiene synthesis reactions. Focused combinatorial library, which consists of 80 original heterocyclic compounds with anticancer, antioxidant, antiradical, antihypoxant, cerebroprotective, anti-inflammatory, anticonvulsant and antimicrobial activities. Dissertation has priority on anticancer activity of 4-thiazolidones and related heterocyclic systems; results - preparative synthesis methods of

2-arylamino-2-thiazoline-4-ones, 2-imino-4-thiazolidones, 2,4-thia(imida)zolidinediones-3 and 5-carboxylic acids and its functional derivatives, azolothiopyranes, thioisocoumarines were worked out. Group of new pharmacologically active and non-toxic compounds were proposed for in-depth study as potential drugs. Following 2D-QSAR analysis requirements for structures with anti-inflammatory and antimicrobial activity were formulated. For purposeful synthesis of biologically active compounds from azolidine group; applications - used in education and scientific processes in National Pharmaceutical University (acts from 27.05.04, 03.06.04 and 10.06.04), scientific process in Institute of Molecular Biology NAS of Ukraine (two acts from 14.01.04), Lugansk State Medical University (act from 10.11.03), and also used in educational program "Computer technologies in pharmacy" (program approved CMC of Danylo Halytsky State Medical University from 5.12.02, protocol №2); area - pharmacy.

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. Зіменковський Б.С.
2. Zimenkovsky B.S.

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

VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів

Офіційні опоненти

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Новіков В.П.
2. Новіков В.П.

Кваліфікація: д.х.н., 15.00.01

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. Лозинський М.О.
2. Лозинський М.О.

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Мазур І.А.
2. Мазур І.А.

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

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

Зіменковський Б.С.

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

Зіменковський Б.С.

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.