

# Облікова картка дисертації

## I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0825U001286

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-04-2025

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



## II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Грицак Олександр Анатолійович

2. Oleksandr A. Grytsak

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: 0009-0008-9267-3670

Вид дисертації: доктор філософії

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 226

Назва наукової спеціальності: Фармація, промислова фармація

Галузь / галузі знань: охорона здоров'я

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: ОП 57441 Фармація

Дата захисту: 05-06-2025

Спеціальність за освітою: фармація

Місце роботи здобувача: Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

Код за ЄДРПОУ: 45030873

Місцезнаходження: пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

Форма власності: Державна

Сфера управління:

Ідентифікатор ROR:

### III. Відомості про організацію, де відбувся захист

**Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради):** PhD 8485

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:**

### IV. Відомості про підприємство, установу, організацію, в якій було виконано дисертацію

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:**

### V. Відомості про дисертацію

**Мова дисертації:** Українська

**Коди тематичних рубрик:** 31.21.27.07, 76.31.35

**Тема дисертації:**

1. Пошук біологічно активних сполук серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів та їх структурних аналогів
2. Search for biologically active compounds among the products of 6-(haloalkyl)-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones modification and their structural analogues

**Реферат:**

1. Представлена робота є комплексним дослідженням, спрямованим на пошук біологічно активних сполук серед продуктів модифікації 6-(галогеноалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Одержані результати досліджень показали, що переважна більшість синтезованих сполук не володіють антирадикальною активністю або проявляють її в незначній мірі. Єдиною високоактивною сполукою виявилась 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропа-нова кислота, що за рівнем антирадикальної дії перевищила референс-сполуку – аскорбінову кислоту. Проведений аналіз взаємозв'язку «будова-антирадикальна дія» показав, що в ряду синтезованих сполук вища антирадикальна активність властива речовинам, що містять тіометильний лінкерний фрагмент. Аналіз

одержаних даних показав, що отримані сполуки не є активними антимікробними агентами. Так, жодна з одержаних речовин не інгібувала ріст штамів *Staphylococcus aureus*. Більшість сполук не інгібували ріст штаму *Escherichia coli*. Також переважна більшість синтезованих сполук виявилась неактивною або малоактивною по відношенню до *Mycobacterium luteum*. Виражену активність проявляли лише сполуки 3-метил-6-(1-(4-метилпіперидин-1-іл)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он та 3-метил-6-(1-(феніламіно)етил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он, які інгібували ріст цього штаму в концентрації 62.5 мкг/мг та 125.0 мкг/мл відповідно, а бактерицидну дію у концентраціях 125.0 мкг/мг та 250.0 мкг/мл відповідно. Також переважна більшість синтезованих сполук не виявились високоактивними протигрибковими агентами. Так, вираженою протигрибковою активністю по відношенню до *Aspergillus niger* характеризувався 6-(((4-метил-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)метил)-3-феніл-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-он (МІК = 62.5 мкг/мл, МФК = 125.0 мкг/мл). Показано, що продукти взаємодії 6-(хлороалкіл)-3-R-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів з тіокислотами та їхніми естерами являють собою структурні аналоги сполуки з доведеною високою протизапальною активністю та низькою токсичністю, а саме 3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти, та можуть бути одержані з неї шляхом біоізостеричної заміни атому Карбону на Сульфур, додаткового введення замісників до алкілкарбоксильного фрагмента та модифікації молекули за положенням 3 з метою посилення ліпофільності. Біоізостерична заміна з включення Сульфур у може привести до появи нових зв'язків з можливістю існування більш стабільної конформації «ліганд-мішень» через додаткову фіксацію алкілтіокарбоксильного фрагмента і, як наслідок, зміни вибірковості сполук щодо біологічних мішеней. Надалі проведено докінгові дослідження, результатами яких доведено високу вірогідність прояву протизапальної активності досліджуваних лігандів, а також обґрунтовано доцільність біоізостеричної заміни в алкілкарбонільному фрагменті атома Карбону на Сульфур. Проведені дослідження протизапальної активності на моделі каррагінан-індукованого набряку показали, що 2-((1-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота та N-ацетил-S-((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)цистеїн проявляють виражену протизапальну дію на рівні препарату порівняння Натрію диклофенаку. Водночас 2-(((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)тіо)пропанова кислота виявилась малоактивною, що узгоджується з даними молекулярного докінгу, адже саме ця сполука має також низьку спорідненість до ЦОГ-1 та ЦОГ-2. Названа вище сполука була найактивнішою під час дослідження антирадикальних властивостей, таким чином можна стверджувати, що в зазначеному ряду речовин протизапальна дія не асоційована з антирадикальними властивостями. Встановлено, що введення сполук 2-((1-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтової кислоти та N-ацетил-S-((3-(4-ізопропілфеніл)-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)метил)цистеїну приводило до гальмування запальних процесів у крові щурів в умовах каррагінан-індукованого набряку. На тлі зменшення набряку лапки в експериментальних тварин достовірно знижували в крові рівень специфічних маркерів, що характеризують не лише процес запалення (ЦОГ-2, IL-1 $\alpha$ , С-реактивний білок), а й оксидативний стрес (iNOS, нітротирозин) та ангіогенез (VEGF). За результатами біохімічних досліджень, 2-((1-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтова кислота більш виражено знижувала рівень медіаторів запалення у порівнянні з продуктом S-алкілування цестеїну. Одержані результати фармакологічного скринінгу дозволили рекомендувати 2-((1-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)етил)тіо)оцтову кислоту як перспективний об'єкт для поглиблених фармакологічних досліджень.

2. The presented work is a comprehensive study aimed at searching for biologically active compounds among modification products of 6-(haloalkyl)-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Biological activity studies revealed that most synthesized compounds lacked significant free radical scavenging activity, with the exception of 2-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)methyl)thio)propanoic acid, which exhibited superior antioxidant activity compared to ascorbic acid. The «structure-activity» relationship analysis indicated that compounds with a thiomethyl linker fragment demonstrated higher radical scavenging activity. Microbiological screening showed that none of the synthesized compounds inhibited *Staphylococcus aureus* growth. Most compounds also lacked activity against *Escherichia coli* and *Mycobacterium luteum*, except for 3-

methyl-6-(1-(4-methylpiperidin-1-yl)ethyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one and 3-methyl-6-(1-(phenylamino)ethyl)-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one, which exhibited inhibitory and bactericidal effects at 62.5 – 250.0 µg/mL concentrations. Most synthesized compounds also lacked significant antifungal activity, except for 6-(((4-methyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)methyl)-3-phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-one, which showed medium activity against *Aspergillus niger* (MIC = 62.5 µg/mL, MFC = 125.0 µg/mL). The reaction products of 6-(chloroalkyl)-3-R-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones with thio acids and their esters represent structural analogs of a compound with proven high anti-inflammatory activity and low toxicity—namely, 3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)butanoic acid (MTB). These compounds can be derived from it via bioisosteric replacement of the carbon atom with sulfur, additional substitution in the alkylcarboxyl fragment, and molecular modification at position 3 to enhance lipophilicity. The bioisosteric replacement involving sulfur incorporation may lead to the formation of new interactions, potentially stabilizing the ligand-target conformation through additional fixation of the alkylthiocarboxyl fragment. This, in turn, could alter the selectivity of the compounds toward biological targets. Subsequent docking studies confirmed a high likelihood of anti-inflammatory activity of the investigated ligands and substantiated the rationale for bioisosteric substitution in the alkylcarbonyl fragment, replacing carbon with sulfur. Experimental evaluation of anti-inflammatory activity using a carrageenan-induced edema model demonstrated that 2-(((1-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid and N-acetyl-S-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)methyl)cysteine exhibited pronounced anti-inflammatory effects comparable to the reference drug, sodium diclofenac. At the same time, 2-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)methyl)thio)propanoic acid was found to be weakly active, which correlates with molecular docking data, as this compound demonstrated low affinity for COX-1 and COX-2. Interestingly, this compound exhibited the highest activity in the study of radical-scavenging properties, suggesting that within this series of compounds, the anti-inflammatory effect is not associated with antioxidant activity. It was established that the administration of 2-(((1-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid and N-acetyl-S-(((3-(4-isopropylphenyl)-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)methyl)cysteine suppressed inflammatory processes in the blood of rats with carrageenan-induced edema. In parallel with paw edema reduction in experimental animals, there was a significant decrease in blood levels of specific inflammation markers (COX-2, IL-1 $\alpha$ , C-reactive protein), oxidative stress (iNOS, nitrotyrosine), and angiogenesis (VEGF). According to biochemical studies, 2-(((1-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid significantly reduced inflammation mediators compared to the S-alkylated cysteine derivative. The results of pharmacological screening suggest that 2-(((1-(3-methyl-2-oxo-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-6-yl)ethyl)thio)acetic acid is a promising candidate for further in-depth pharmacological studies.

### **Державний реєстраційний номер ДіР:**

**Пріоритетний напрям розвитку науки і техніки:** Науки про життя, нові технології профілактики та лікування найпоширеніших захворювань

**Стратегічний пріоритетний напрям інноваційної діяльності:** Впровадження нових технологій та обладнання для якісного медичного обслуговування, лікування, фармацевтики

**Підсумки дослідження:** Нове вирішення актуального наукового завдання

### **Публікації:**

- Bioisosteric Replacement in the Search for Biologically Active Compounds: Design, Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Novel [1, 2, 4] triazino [2, 3-c] quinazolines / O. Grytsak, K. Shabelnyk, H. Severina, V. Ryzhenko, O. Voskoboinik, I. Belenichev, S. Kovalenko, V. Oksenysh, O. Kamyshnyi. *Pharmaceuticals*. 2024. Vol. 17, N 11. Art. 1437. DOI: 10.3390/ph17111437. ISSN: 1424-8247
- Грицак О. А. Синтез, антирадикальна та антимікробна активність 6-[[азагетероцикліл(ариламіно)етил]-3-г-2h-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2024.

№ 4. С. 84-92. DOI: 10.11603/1811-2471.2024.v.i4.14980

- [1,2,4]triazino[2,3-c]quinazoline hybrids with azole and azine heterocycles: design, synthesis, antibacterial and antiradical activity / O. Grytsak, K. Schabelnyk, A. Kinichenko, O. Komarowska-Porokhnyvets, V. Lubenets, O. Voskoboinik, S. Kovalenko. ScienceRise: Pharmaceutical Science. 2024. № 6. P. 4-14. DOI: 10.15587/2519-4852.2024.318160
- Грицак О. А. 6-галогенометил-3-R-6,7-дигідро-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они у реакціях з морфоліном та діізопропілетиламіном. Досягнення сучасної медичної та фармацевтичної науки-2022 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених (м. Запоріжжя, 04 лют. 2022 р.). Запоріжжя, 2022. С. 78.
- Грицак О. А. Продукти модифікації 6-(хлоро(R)метил)-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-ону - перспективні біологічно активні сполуки. Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2022 : матеріали 82 Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю молодих вчених та студентів (17 трав. 2022 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 49-50.
- Грицак О. А., Воскобойнік О. Ю. 6-(хлоро(R<sub>2</sub>)метил)-3-R<sub>1</sub>-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-они як вихідні сполуки для синтезу потенційно біоактивних гетероциклічних гібридів. Запорізький фармацевтичний форум - 2022 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (17-18 листоп. 2022 р, Запоріжжя). Запоріжжя, 2022. С. 30-31.
- Грицак О. А. Біоізомерне заміщення структурних фрагментів в молекулах 3-(3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанових кислот як перспективний напрям конструювання іноваційних протизапальних агентів. Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2023 : матеріали 83 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (25-26 трав. 2023 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2023. С. 99-100.
- Грицак О. А. Особливості формування комбінаторної бібліотеки сірковмісних гетероциклічних гібридів на основі 6-(хлоро(R<sub>2</sub>)метил)-3-R<sub>1</sub>-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Хімія і сучасні технології : XI Міжнар. наук.-практ. інтернет-конф. здобувачів вищої освіти та молодих учених. (06-07 груд. 2023 р., м. Дніпро). Дніпро, 2023. С. 40.
- Грицак О. А. Спрямований пошук біологічно-активних сполук серед продуктів модифікації 3-R<sub>1</sub>-6-(хлоро(R<sub>2</sub>)метил)-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-2-онів. Актуальні питання сучасної медицини і фармації - 2024 : матеріали 84 Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю (23-24 трав. 2024 р., м. Запоріжжя). Запоріжжя, 2024. С. 160-161.
- Antypenko L. M., Hrytsak O. A., Shabelnyk K. P. Predicting cardiotoxicity of 6-(1-(R-phenoxy)ethyl)-3-methyl/phenyl-2H-[1,2,4]triazino[2,3-c]quinazolin-2-ones. Запорізький фармацевтичний форум - 2024 : матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (м. Запоріжжя, 21-22 листоп. 2024 р.). Запоріжжя, 2024. С. 127-128.

**Наукова (науково-технічна) продукція:** методи, теорії, гіпотези

**Соціально-економічна спрямованість:**

**Охоронні документи на ОПВ:**

**Впровадження результатів дисертації:** Впроваджено

**Зв'язок з науковими темами:** 0122U000584; 0123U103937

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

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Шабельник Костянтин Петрович

2. Kostiantyn P. Shabelnyk

**Кваліфікація:** к. фармацев. н., доцент, 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2008-8380

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:**

## **VII. Відомості про офіційних опонентів та рецензентів**

### **Офіційні опоненти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Перехода Ліна Олексіївна

2. Lina O. Perekhoda

**Кваліфікація:** д. фармацев. н., професор, 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0002-8498-331X

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Національний фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 02010936

**Місцезнаходження:** вул. Пушкінська, буд. 53, Харків, Харківський р-н., 61002, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Лозинський Андрій Володимирович

2. Andrii V. Lozynskyi

**Кваліфікація:** д. фармацев. н., доцент, 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-7151-2159

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010793

**Місцезнаходження:** вул. Пекарська, буд. 69, Львів, 79010, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:**

### **Рецензенти**

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Сафонов Андрій Андрійович
2. Andrii A. Safonov

**Кваліфікація:** д. фармацев. н., доцент, 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0003-2861-1826

**Додаткова інформація:**

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

**Код за ЄДРПОУ:** 02010741

**Місцезнаходження:** проспект Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:**

**Сфера управління:** Міністерство охорони здоров'я України

**Ідентифікатор ROR:** Не застосовується

**Власне Прізвище Ім'я По-батькові:**

1. Гоцуля Андрій Сергійович
2. Andrii S. Hotsulia

**Кваліфікація:** д.фарм.н., доц., 15.00.02

**Ідентифікатор ORCID ID:** 0000-0001-9696-221X

**Додаткова інформація:**

**Повне найменування юридичної особи:** Запорізький державний медико-фармацевтичний університет

**Код за ЄДРПОУ:** 45030873

**Місцезнаходження:** пр-т Маяковського, буд. 26, Запоріжжя, Запорізький р-н., 69035, Україна

**Форма власності:** Державна

**Сфера управління:**

**Ідентифікатор ROR:**

## **VIII. Заключні відомості**

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

Одинцова Віра Миколаївна

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

Одинцова Віра Миколаївна

**Відповідальний за підготовку  
облікових документів**

Ткаченко Оксана Володимирівна

**Реєстратор**

УкрІНТЕІ

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



Юрченко Тетяна Анатоліївна