

Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0420U102353

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 23-12-2020

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:



II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Шепета Юлія Леонідівна

2. Shepeta Yuliia Leonidivna

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат 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: 18-12-2020

Спеціальність за освітою: 7,12020101 фармація

Місце роботи здобувача: Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова

Код за ЄДРПОУ: 02010669

Місцезнаходження: вул. Пирогова, буд. 56, м. Вінниця, Вінницький р-н., Вінницька обл., 21018, 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): Д 35.600.02

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

Код за ЄДРПОУ: 02010793

Місцезнаходження: вул. Пекарська, буд. 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: вул. Пекарська, буд. 69, м. Львів, Львівська обл., 79010, 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. Синтез, перетворення та біологічна активність похідних 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу з фрагментами нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену в молекулах.
2. Synthesis, transformation and biological activity of 4-thiazolidinone, oxadiazole and triazole derivatives with fragments of non-steroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen in molecules.

Реферат:

1. Об'єкт – реакції [2+3]-циклоконденсації, реакція Кньюенагеля, S-алкілювання, аміноліз, полікомпонентні one-pot хімічні процеси; мета – синтез нових похідних нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку та ібупрофену з фрагментами 4-тіазолідинону, оксадіазолу та тріазолу в молекулах, їх перетворення та дослідження біологічної активності отриманих сполук; методи – органічний синтез, спектроскопія ЯМР, хромато-мас-спектрометрія, елементний аналіз, фармакологічний скринінг, молекулярний докінг; результати – розроблено методи синтезу неописаних в літературі похідних 1,2,4-тріазол-3-тіолу, 1,3,4-оксадіазол-2-тіолу, 3Н-тріазолу та 4-тіазолідинону з фрагментами диклофенаку та ібупрофену в молекулах як нових біологічно активних сполук. Встановлено, що 1,3,4-оксадіазол-2-тіоли та 1,2,4-тріазол-3-тіоли легко

вступають в реакцію S-алкілювання з 2-хлороацетамідами на основі ароматичних амінів, 3,5-диарилпіразолінів, 2-амінобензилтіазолів та 2-аміно-4,5-диметилтіофену з утворенням раніше неописаних в літературних джерелах похідних. Вперше показано, що гідразиди 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот легко реагують з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою з утворенням похідних роданіну з фрагментами зазначених НПЛЗ в положенні 3 базового гетероциклу, що відкриває нові синтетичні шляхи для хімічної модифікації похідних 4-тіазолідинону. Запропоновано альтернативний метод синтезу 2-(4-ізобутилфеніл)-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)-пропіонаміду, який базується на реакції ацилювання хлорангідридом ібупрофену 3-амінороданіну. Вперше показано, що гідразиди {5-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)-бензил]-4H-1,2,4-тріазол-3-ілсульфаніл}-ацетатних кислот є ефективними реагентами в дизайні тіазолідин-тріазольних гібридних молекул, що дозволило одержати нове похідне роданіну в реакції з тіокарбоніл-біс-тіогліколевою кислотою та серію його 5-ариліденпохідних. Запропоновано системний підхід до молекулярного дизайну 5-амінометилен-4-тіазолідинонів з фрагментами диклофенаку і ібупрофену в положенні 3 або 5 базового гетероциклу, який базується на взаємодії 5-етоксиметилен-2-[2-(2,6-дихлорофеніламіно)феніл]-N-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)ацетаміду з різноманітними амінами або 5-етоксиметилен-4-тіазолідинонів з гідразидами 2-(4-ізобутилфеніл)пропіонатної та 2-(2,6-дихлорофеніламіно)фенілацетатної кислот. Експериментально встановлено, що N1-ацильовані тіосемікарбази диклофенаку є ефективними S,N-бінуклеофілами в [2+3]-циклоконденсаціях з різноманітними еквівалентами діелектрофільного синтону [C2]²⁺, що дозволяє одержати (4-оксотіазолідин-2-іліден)- та (3H-тіазол-2-іліден)-гідразиди [2-(2,6-дихлорофеніламіно)-феніл]-оцтової кислоти. Проведено спрямований синтез 152 нових гетероциклічних сполук, серед яких вперше ідентифіковано 2 речовини з високою протипухлинною активністю, 2 сполуки з антитрипаносомною дією та 26 похідних з протизапальним ефектом і задовільними токсикометричними параметрами. На основі аналізу кореляції «структура – активність» та докінгових досліджень запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних лікарських засобів для фармакотерапії сонної хвороби, онкологічних захворювань та запальних процесів; впроваджено - в навчальний та науковий процеси Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Національного фармацевтичного університету та Запорізького державного медичного університету; галузь – фармація.

2. The object – reactions of [2+3]-cyclocondensation, Knoevenagel reaction, S-alkylation, aminolysis, polycomponent one-pot chemical processes; the purpose – synthesis of novel derivatives of diclofenac and ibuprofen with fragments of 4-thiazolidinone, oxadiazole and triazole in molecules, its modifications and pharmacological screening of resulted substances; methods – organic synthesis, NMR spectroscopy, chromatographic mass spectrometry, elemental analysis, pharmacological screening, molecular docking; results – methods for the synthesis of 1,2,4-triazole-3-thiol, 1,3,4-oxadiazole-2-thiol, 3H-thiazole, and 4-thiazolidinone derivatives with diclofenac and ibuprofen fragments in molecules as new biologically active substances have been developed. It was found that 1,3,4-oxadiazole-2-thiols and 1,2,4-triazole-3-thiols easily react in the S-alkylation reaction with 2-chloroacetamides based on aromatic amines, 3,5-diarylpyrazolines, 2-aminobenzylthiazoles and 2-amino-4,5-dimethylthiophene and form derivatives previously undescribed in the literature. It was shown for the first time that hydrazides of 2-(4-isobutylphenyl)propionate and 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetate acids react readily with thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid and form rhodanine derivatives with fragments of the indicated NSAIDs at position 3 of the base heterocycle, and this opens new synthetic routes for chemical modification of 4-thiazolidinone derivatives. An alternative method for the synthesis of 2-(4-isobutylphenyl)-N-(4-oxo-2-thioxothiazolidin-3-yl) -propionamide, based on the acylation of 3-aminorodanine with ibuprofen chloride, has been proposed. It was shown for the first time that hydrazides of {5-[2-(2,6-dichlorophenylamino)-benzyl]-4H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanyl}-acetate acids are effective reagents in the design of thiazolidine-triazole hybrid molecules, and it made possible to obtain a new derivative of rhodanine in the reaction with thiocarbonyl-bis-thioglycolic acid and a series of its 5-arylidene derivatives. A systematic approach to the molecular design of 5-aminomethylene-4-thiazolidinones with diclofenac and ibuprofen fragments in position 3 or 5 of the basic core is proposed, based on the interaction of 5-ethoxymethylene-2-[2-(2,6-dichlorophenylamino)phenyl]-N-(4-oxo-2-

thioxothiazolidin-3-yl)acetamide with various amines or 5-ethoxymethylene-4-thiazolidinones with hydrazides of 2-(4-isobutylphenyl)propionate and 2-(2,6-dichlorophenylamino) phenylacetic acids. It is shown that N1-acylated 4-ethyl(phenyl) substituted thiosemicarbazides of diclofenac are effective S,N-binucleophiles in [2+3]-cyclocondensations with different equivalents of dielectrophilic synthon [C2]2+ (chloroacetic and 2-bromopropionic acids, α -bromobutyrolactone, ethyl 2-chloroacetoacetate or 2-bromo-1-(4-chlorophenyl)ethanone), which allows to implement an effective synthetic approach to various (4-oxothiazolidin-2-ylidene)- and (3H-thiazol-2-ylidene]-hydrazides of 2-(2,6-dichlorophenylamino)phenylacetic acid. A streamlined synthesis of 152 new heterocyclic compounds was carried out, 2 substances with high antitumor activity, 2 compounds with antitripanosomal action, and 26 derivatives with an anti-inflammatory effect and satisfactory toxicometric parameters were identified. Based on the analysis of the correlation "structure - activity" and docking studies, recommendations for the rational design of potential drugs for the pharmacotherapy of sleeping sickness, cancer and inflammatory processes are proposed; introduced – into educational and scientific processes of Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University, National University of Pharmacy and Zaporizhzhia State Medical University; direction – 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 ОПІВ:

Впровадження результатів дисертації:

Зв'язок з науковими темами:

VI. Відомості про наукового керівника/керівників (консультанта)

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лесик Роман Богданович
2. Lesyk Roman Bogdanovych

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. Перехода Ліна Олексіївна
2. Perekhoda Lina Oleksiyivna

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. Воскобойнік Олексій Юрійович
2. Voskoboinik Oleksii Yuriiovych

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. Музиченко Володимир Панасович
2. Muzychenko Volodymyr Panasovych

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

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Лубенець Віра Ільківна

2. Lubenets Vira Ilkivna

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. Антонюк Володимир Олександрович

2. Antonyuk Volodymyr Oleksandrovych

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**

Зіменковський Борис Семенович

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

Зіменковський Борис Семенович

**Відповідальний за підготовку
облікових документів**

Реєстратор

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



Юрченко Т.А.