Облікова картка дисертації

I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0419U005007

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 02-12-2019

Статус: Захищена

Реквізити наказу МОН / наказу закладу:

II. Відомості про здобувача

Власне Прізвище Ім'я По-батькові:

1. Зінченко Ганна Миколаївна

2. Zinchenko Hanna M.

Кваліфікація:

Ідентифікатор ORCID ID: Не застосовується

Вид дисертації: кандидат наук

Аспірантура/Докторантура: так

Шифр наукової спеціальності: 02.00.10

Назва наукової спеціальності: Біоорганічна хімія

Галузь / галузі знань: Не застосовується

Освітньо-наукова програма зі спеціальності: Не застосовується

Дата захисту: 28-11-2019

Спеціальність за освітою: Педагогіка і методика середньої освіти. Хімія

Місце роботи здобувача: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

III. Відомості про організацію, де відбувся захист

Шифр спеціалізованої вченої ради (разової спеціалізованої вченої ради): Д 26.220.01

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

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

Повне найменування юридичної особи: Інститут біоорганічної хімії та нафтохімії ім. В.П. Кухаря Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 03563790

Місцезнаходження: вул. Мурманська, 1, м. Київ, Київська обл., 02094, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

V. Відомості про дисертацію

Мова дисертації:

Коди тематичних рубрик: 31.23

Тема дисертації:

1. Синтез та властивості 4,7-функціонально заміщених піридо[2,3-d]піримідинів.

2. Synthesis and properties of 4,7-functionally substituted pyrido[2,3-d]pyrimidines.

Реферат/анотація:

1. На основі продуктів конденсації доступних піримідин-5-карбальдегідів реакціями внутрішньомолекулярної циклізації синтезовано ряд невідомих раніше функціоналізованих представників піридо[2,3-d]піримидину. Показано, що при взаємодії 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з ціанометилтрифенілфосфораном утворюється (2E)-3-(4,6-дихлоропіримідин-5-іл)акрилонітрил, котрий виявився перспективним для одержання нових 4-амінозаміщених похідних 7-імінопіридо[2,3-d]піримидину. Продемонстрована можливість отримання низки заміщених похідних піридо[2,3-d]піримидин-7-ону, що містять залишки вторинних амінів в положенні 4 гетероциклічної системи, одноколбовим двостадійним способом з етил (2E)-3-(6-аміно-4-хлоропіримідин-5-іл)акрилату. Розроблено декілька зручних методів синтезу похідних піридо[2,3-d]піримідин-7-ону з різноманітними азотовмісними замісниками в положенні 4 гетероциклічної системи. Знайдено ефективний підхід до одержання раніше недоступного 7-аміно-4-

хлоропіридо[2,3-d]піримідину, корисного для цілеспрямованих синтезів піридо[2,3-d]піримідин-4,7-диамінів. Досліджено реакції 4,6-дихлоропіримідин-5-карбальдегіду з метил- та трет-бутилгліцинатами, а також встановлено, що реакція 4,6-дихлоро-5-формілпіримідину з гідрохлоридами естерів гліцину в присутності триетиламіну приводить до одержання нових похідних N-(5-формілпіримідин-4-іл)гліцинату та продуктів циклізації – 4-хлоро-5-гідрокси-6,7-дигідро-5H-піроло[2,3-d]піримідин-6-карбоксилату і 6-аміно-4-хлоропіридо[2,3-d]піримідин-7-ону. Вперше запропоновано простий, швидкий та препаративно зручний підхід («one-pot») до синтезу невідомих раніше 6-амінопіридо[2,3-d]піримідин-7-онів реакцією 4-амінозаміщених піримідин-5-карбальдегідів з метил N-(4-метоксибензиліден)гліцинатом. В ряду нових амінозаміщених похідних піридо[2,3-d]піримідину проведено пошук інгібіторів протеїнкінази CK2 людини. Біохімічне тестування інгібувальної активності in vitro щодо протеїнкінази CK2 показало, що із 14 сполук, відібраних за допомогою віртуального скринінгу, дві проявляють інгібувальну активність в мікромолярних концентраціях – метил 2-[(7-амінопіридо[2,3-d]піримідин-4-іл)аміно]бензоат (IC50 = 6,0 μM) і N-(4-аніліно-7-оксо-7,8-дигідропіридо[2,3-d]піримідин-6-іл)-4-метоксибензамід (IC50 = 19,5 μM). Проаналізовані комплекси перспективних сполук із АТФ-акцепторним сайтом протеїнкінази CK2 вказали на подальші структурні модифікації піридо[2,3-d]піримідинового циклу для пошуку нових біологічно активних сполук в ряду амінозаміщених похідних піридо[2,3-d]піримідину.

2. On the basis of the condensation products of the available pyrimidine-5-carbaldehydes, a number of new functionalized representatives of pyrido[2,3-d]pyrimidine were synthesized by intramolecular cyclization reactions. It is shown that the interaction of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with cyanomethyltriphenylphosphorane produces (2E)-3-(4,6-dichloropyrimidine-5-yl)acrylonitrile, which proved to be promising for the preparation of new 4-substituted 7-iminopyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. The possibility of obtaining by one-pot two-stage method a number of substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one derivatives has been demonstrated, containing residues of secondary amines at position 4 of the heterocyclic system, from ethyl (2E)-3-(6-amino-4-chloropyrimidin-5-yl)acrylate. Developed a convenient method of synthesizing of pyrido[2,3-d]pyrimidin-7-one derivatives with various nitrogen-substituted in position 4 of heterocyclic systems. An effective approach to obtaining previously unavailable 7-amino-4-chloropyrido[2,3-d]pyrimidine useful for purposeful synthesis of pyrido[2,3-d]pyrimidine-4,7-diamines has been found. Reactions of 4,6-dichloropyrimidine-5-carbaldehyde with methyl- and tert-butylglycinates were investigated. It was found that the reaction of 4,6-dichloro-5-formylpyrimidine with glycine ester hydrochlorides in the presence of triethylamine results in new derivatives of N-(5-formylpyrimidin-4-yl)glycinate and cyclization products – 4-chloro-5-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine-6-carboxylate and 6-amino-4-chloropyrido[2,3-d]pyrimidine-7-one. For the first time, a simple, fast and convenient («one-pot») approach to the synthesis of previously unknown 6-aminopyrido[2,3-d]pyrimidine-7-ones by the reaction of 4-amino-substituted pyrimidine-5-carbaldehydes from methyl N-(4-methoxybenzylidene)glycinate was proposed. The inhibitors of human protein kinase CK2 was searched in a number of new amino-substituted derivatives of pyrido[2,3-d]pyrimidine. During biochemical testing in vitro of inhibitory activity protein kinase CK2 showed that of the 14 selected compounds the two exhibited inhibitory activity of protein kinase CK2. Methyl 2-[(7-aminopyrido[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino]benzoate and N-(4-anilino-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-4-methoxybenzamide were determined to inhibit kinase CK2 in IC50 6,0 and 19,5 μM respectively. Complexes of compounds with the ATP-binding site of human protein kinase CK2 have been analyzed to explain the data of biochemical testing. It was indicated to the further chemical optimization of pyrido[2,3-d]pyrimidines to increase for biologically active compounds in a number of amino-substituted pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives.

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. Смолій Олег Борисович
2. Smolii Oleg B.

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.10

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. Дубей Ігор Ярославович
2. Dubey Igor Ya.

Кваліфікація: д. х. н., 02.00.10

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. Бондаренко Світлана Петрівна

2. Bondarenko Svitlana P.

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

Рецензенти

VIII. Заключні відомості

Власне Прізвище Ім'я По-батькові голови ради — Вовк Андрій Іванович

Власне Прізвище Ім'я По-батькові головуючого на засіданні — Вовк Андрій Іванович

Відповідальний за підготовку облікових документів

Реєстратор

Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є відповідальним за реєстрацію наукової діяльності — Юрченко Т.А.