

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Лубенець Віри Ільківни на дисертацію **Фролова Дмитра Артуровича** на тему: “3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероцикліческих сполук”, представлена на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

*1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.* Розвиток хімії гетероцикліческих сполук значною мірою обумовлений практичною скерованістю досліджень. Достатньо відзначити, що серед найбільш відомих і широко вживаних лікарських препаратів більше 60% належать до гетероцикліческих сполук, тому роботи у цьому напрямі стрімко розвиваються і є актуальними.

Дисертаційна робота Фролова Д. А. на тему: “3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероцикліческих сполук” присвячена актуальній темі сучасної фармацевтичної науки – спрямованому пошуку потенційних лікарських субстанцій. Усталений за останні 20 років у літературі термін “привілейовані структури” означає незмінну структурну частину певної родини молекул, які зумовлюють їх активність до великої кількості різноманітних біомішеней. Серед таких каркасів – п’яти- і шестичленні цикли, розділені метиленовим містком. Цей молекулярний каркас є, зокрема, у 5-бензилтіазолі та 3-бензилпіролі, які лежать в основі представленої дисертації.

Дисертаційна робота є фрагментом комплексного плану робіт кафедри органічної хімії ЛНУ імені Івана Франка та виконувалась у рамках проектів “Синтез та дослідження біологічної активності, хіміко-аналітичних властивостей похідних 1,3-тіазолу та 4-азолідону з використанням авторського обладнання” (№ держреєстрації 0106U001305), “Молекулярний дизайн нових ансамблів гетероциклів з фармакофорними фрагментами на

основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей” (№ держреєстрації 0115U003258).

**2. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву, тому що для інтерпретації використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу та загальноприйняті і коректні підходи до встановлення біологічних і фармакологічних властивостей синтезованих сполук.

Склад і будова гетероциклічних похідних надійно підтверджена даними елементного аналізу, хромато-мас-спектроскопії, ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопії, а для деяких з них додатково даними ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопії та рентгеноструктурного аналізу. Фармакологічні дослідження проведено у співпраці з провідними установами світу та України. Зокрема, Національним інститутом раку (США), університетом Квінсленда (Австралія), Львівським національним медичним університетом імені Данила Галицького.

**3. Новизна дисертаційних досліджень.** Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Хотіла би відзначити декілька принципових моментів новизни рецензованого дослідження:

- у загальному дисертант опрацював ряд підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук, що дозволило одержати комбінаторні бібліотеки похідних 1,3-тіазолу, імідazo[2,1-*b*]тіазолу, піролу з бензильним радикалом у молекулах, які враховуючи суттєвий синтетичний потенціал і нетривіальність одержаних автором результатів, є певним внеском у хімію азотовмісних гетероциклів;
- запропоновано два підходи до отримання нових *N*-(5-Р-бензилтіазол-2-іл)-2-арилоксиацетамідів. Перший ґрунтуються на хлорацетамідотіазолах з фенолами, інший на реакції ацилювання амінів за допомогою арилоксиацетилхлоридів;
- розроблено метод синтезу нових тіоксоацетамідів тіазольного ряду та вивчено їх реакції з 1,2-діаміноетаном та 1,3-діамінопропаном;

- встановлено, що при взаємодії 2-аміно-5-R-бензилтіазолів з бromoацетофенонаами на першій стадії утворюються продукти алкілювання по циклічному атому Нітрогену, а подальше їх нагрівання призводить до внутрішньомолекулярного приєднання екзоциклічної іміногрупи до карбонільної з відщепленням води та формуванням імідазо[2,1-*b*]тіазольного циклу;
- в умовах реакції Ганча отримано алкіл 4-бензил-2-метил(феніл)-1*H*-пірол-3-карбоксилати, що забезпечило різноманіття замісників у базових структурах і створило відповідне підґрунтя для встановлення закономірностей “структурно-біологічна активність”;
- запропоновано новий варіант перерваної реакції Фейст-Бенара, яка ґрунтуються на взаємодії арилсульфоацетонів з 3-арил-2-хлорпропаналями та приводить до утворення 4-арилсульфоніл-2-R-бензил-2,3-дигідрофуран-3-олів;
- вперше ідентифіковано 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній злоякісних пухлин, 5 сполук-хітів – з антимікробною та 2 – із протизапальною дією;
- на основі системного підходу до вивчення фармакологічного потенціалу сполук обґрунтовано доцільність поглибленаого вивчення амідів 5-ариліден-2-тіоксо-4-тіазолідону та споріднених гетероциклічних систем як потенційних протизапальних засобів.

**4. Теоретичне значення результатів дослідження.** Автор опрацював ряд оригінальних підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук, що важливо для теорії як тонкого органічного синтезу, так і сучасної медичної хімії. Вважаю за необхідне виділити такі теоретично важливі аспекти роботи:

- експериментально доведено доцільність застосування 3-арил-2-хлорпропаналів у реакціях синтезу бензилзаміщених похідних тіазолу, піролу та фурану;

- встановлена та коректно обґрунтована методологія синтезу комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіадіазолу, піролу з бензильним радикалом, які відкривають шляхи до оптимізації “лікоподібних” характеристик потенційних біологічно активних похідних зазначених гетеросистем;
- доведено, що пошук біологічно активних речовин здійснювався із застосуванням принципу вінілогії, біоізостеризму та бензології, оскільки аміди 3-тієніл-2-ілаクリлової кислоти є вінілогами амідів тіофен-2-карбонової кислоти і одночасно біоізостерами амідів коричної кислоти;
- автором здійснено аналіз лікоподібності синтезованих сполук із застосуванням правил Ліпінського і Вебера. Це дозволило передбачити, що усі сполуки є перспективними для біологічних досліджень, оскільки для них прогнозується висока біодоступність;
- фармакологічний скринінг та докінгові дослідження дозволили встановити “критичні” молекулярні фрагменти для реалізації специфічної активності синтезованих сполук та висунути припущення про ймовірний фармакофорний фрагмент, що є важливим для подальшого пошуку та їх оптимізації;

**5. Практичне значення результатів дослідження.** У роботі наведено систематичне дослідження фізичних, хімічних та біологічних властивостей похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіадіазолу та піролу. Автор ідентифікував нові високоефективні сполуки з протипухлинною, протимікроносію та протизапальною активністю, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. На основі детального аналізу кореляції “структуро-активність” сформульовано ряд положень для дизайну структури біологічно активних сполук. Проведені докінгові дослідження показали, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2, для 2-[5-(4-хлоробензиліден)-4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл]-*N*-[5-(4-метилбензил)-тіазол-2-іл]ацетаміду є на рівні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кеторолак, мефенамінова кислота,

луміракоксіб) і вищі за мелоксікам, ібупрофен, на основі чого запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протизапальних агентів.

**6. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, серед яких 8 статей у вітчизняних та іноземних наукових фахових виданнях та 5 тез у матеріалах конференцій. Слід відзначити 3 публікації у журналах, що індексуються у базі даних Scopus.

Вважаю, що опубліковані результати достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Автореферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації. Все це свідчить про безперечно високий рівень рецензованої роботи.

**7. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота викладена на 252 сторінках друкованого тексту та складається з вступу, 6 розділів, висновків та списку літератури. Робота ілюстрована 77 таблицями, перелік використаної літератури містить 200 джерел.

Перший розділ являє собою детальний структурований та критичний аналіз літературних даних щодо препаративних методів отримання 3-арил-2-хлорпропаналів, а також методів синтезу різноманітних гетероциклів на їх основі в рамках досліджень спрямованих на створення інноваційних біологічно активних агентів. Також у огляді представлено шляхи отримання та проаналізовано сучасні тенденції фармакологічних досліджень 2-аміно-5-R-бензилтіазолів та бензилзаміщених похідних пірол-3-карбонових кислот та споріднених структур.

Другий розділ дисертаційної роботи присвячений синтезу 3-арил-2-хлорпропаналів та 2-аміно-5-R-бензилтіазолів, що ґрунтуються на реакції Меєрвейна. Отримані на цій стадії альдегіди використані як синтетичні еквіваленти діелектрофільного синтону  $[C_2]_2^{2+}$  в реакції із тіосечовою.

У третьому розділі наведено результати синтезу, дослідження біологічної активності та SAR-аналізу *N*-(5-R-бензил)-1,3-тіазол-2-

ілкарбоксамідів, *N*-(5-Р-бензилтіазол-2-іл)-2-арилокси/феніламіно/гетерилсульфанілацетамідів, 2-[5-Р-бензилтіазол-2-іліміно]тіазолідин-4-онів, *N*-[5-(Р-бензил)тіазол-2-іл]-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів, 4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2- і 1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксамідів, амідів кислот тіофенового та 4-тіазолідонового рядів, а також амідів 1,2,3-бензотіадіазол-7-карбонової кислоти, ціанкоричної кислоти та їхніх індельних аналогів.

В четвертому розділі автором описано результати досліджень, спрямованих на синтез та вивчення протипухлиної активності похідних 2-Р-бензилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолу. Ідентифіковано окремі сполуки, які було відібрано для поглиблого дослідження протипухлиної дії. Дані експерименти підтвердили їх високу активність. Зокрема, активність окремих 2-Р-бензилімідазо[2,1-*b*][1,3]тіазолів на два порядки переважала активність препаратів порівняння Цисплатин і Куркумін.

П'ятий розділ представлений дослідженням синтезу та біологічної активності естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти. В рамках даного розділу було проведено синтез естерів 4-бензилпіролів на основі 3-арил-2-хлоропропаналів за реакцією Ганча. Також автором дисертаційної роботи методом формілювання Вільсмайєра-Хаака одержано з високими выходами відповідні альдегіди. Отримані на цій стадії піролкарбальдегіди легко вступають у різноманітні реакції конденсації, зокрема зі сполуками з активними метиленовими групами, що дозволило розширити шляхи до оптимізації “лікоподібних” характеристик зазначеного класу сполук.

Останній шостий розділ представленої до розгляду дисертаційної роботи представляє собою експериментальну частину, де систематизовано перелік використаних методик та спектральні дані синтезованих речовин.

Загальна оцінка роботи є позитивною. Проте необхідно відзначити ряд незначних помилок та недоліків дисертаційної роботи:

- в літературному огляді у більшості схем не наведено значення радикалів, умови проведення реакцій, виходи продуктів, зустрічаються посилання на застарілі літературні джерела;

- використана автором термінологія є неоднорідною – поряд з сучасною номенклатурою ІЮПАК зустрічаються тривіальні назви;
- для більш колоритного і яскравого подання матеріалу варто було б навести в основній частині малюнки спектрів ПМР ключових сполук;
- на мою думку, було б доцільно представити методики досліджень біологічної активності синтезованих сполук в експериментальній частині;
- при описі протизапальної активності у таблиці доцільніше представити середні величини (з довірчим інтервалом) об'єму лап щурів до та після введення карагеніну і вже на їх основі проводити розрахунки активності в порівнянні з препаратами порівняння;
- усі спектри  $^1\text{H}$  ЯМР слід наводити в одинаковому стилі;
- в дисертаційній роботі слід було навести список умовних скорочень.

Наведені зауваження не є суттєвими для загальної **позитивної** оцінки рецензованої роботи, її наукової та практичної цінності. Взагалі робота спровадяє гарне враження, написана добротною українською науковою мовою, компактна і легко читається.

**8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом методи синтезу можуть мати практичне використання у наукових лабораторіях, які займаються пошуком біологічно активних сполук. Планування, логіка і тактика експерименту при незначній адаптації та вдосконаленні можуть бути з успіхом застосовані у практичній діяльності вузькоспеціалізованих наукових груп.

**9. Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.** На основі всього вище викладеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Фролова Дмитра Артуровича “3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук” є завершеною науковою працею і за актуальністю та об’ємом виконаних досліджень, новизною одержаних результатів, їх теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень повністю відповідає п. 11 “Порядку

присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника”, які встановлені для кандидатських дисертацій, а її автор, Фролов Дмитро Артурович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

### **Офіційний опонент**

В.о. завідувача кафедри технології  
біологічно активних сполук,  
фармації та біотехнології  
Національного університету  
«Львівська політехніка», д.х.н., проф.

В.І. Лубенець

*Підпись д.х.н., проф. Лубенець Віри Ільківни засвідчує*

Вчений секретар  
Національного університету  
"Львівська політехніка"

Р.Б. Брилинський

