

## ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора  
Переходи Ліни Олексіївни на дисертаційну роботу Фролова Дмитра  
Артуровича на тему «3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно ак-  
тивних гетероциклічних сполук», представлену до офіційного захисту в  
спеціалізовану Вчену раду Д 35.600.02 при Львівському національному  
медичному університеті імені Данила Галицького, на здобуття науково-  
го ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 –  
фармацевтична хімія і фармакогнозія

Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузе-  
вими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техні-  
ки. Для вітчизняної системи охорони здоров'я, яка знаходиться на шляху  
реформування і пошуку можливостей забезпечення населення ефективними  
і доступними за ціною ліками, особливо актуальними є розробка і впрова-  
дження нових вітчизняних лікарських засобів. Тому однією з задач фарма-  
цевтичної галузі України є пошук нових біологічно активних речовин, на  
основі яких можуть бути створені лікарські засоби, важливе місце серед  
яких посідають гетероциклічні сполуки.

Дисертація Фролова Дмитра Артуровича присвячена вирішенню важ-  
ливої в науковому та практичному відношенні проблеми – пошуку нових  
біологічно активних речовин серед привілейованих молекулярних каркасів  
п'яти- і шестичленних циклів, що розділені метиленовим містком. Широкий  
спектр фармакологічної активності та перспектива практичного застосуван-  
ня в медицині та фармації стали підґрунтям для синтезу нових речовин ос-  
новою яких є такі молекулярні каркаси. Синтезу такого типу сполук, а саме  
похідних 5-бензилтіазолу та 3-бензилпіролу, та дослідженню їх біологічної  
активності присвячена дисертаційна робота Фролова Дмитра Артуровича.

Безперечно перспективними реагентами в дизайні такого молекуляр-  
ного каркасу є 3-арил-2-хлорпропаналі, які є зручними об'єктами для дослі-  
джень та широко використовуються як джерела отримання гетероциклічних  
сполук, серед яких виявлені речовини з різними видами активності. До того  
ж, висока реакційна здатність 3-арил-2-хлорпропаналів дає перспективи їх  
численних хімічних перетворень і синтезу великого різноманіття функціо-  
нальних похідних на їх основі, що підводить до логічного висновку про до-  
цільність продовження досліджень в цьому напрямку. Тому синтез похідних  
тіазолу, імідазо[2,1-b]тіазолу, піролу на основі 3-арил-2-хлорпропаналів та  
пошук високоактивних і малотоксичних сполук серед зазначених гетероци-  
клів є безсумнівно актуальним.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, гран-  
тами.** Дисертаційна робота виконувалась у рамках проектів "Синтез та дос-  
лідження біологічної активності, хіміко-аналітичних властивостей похідних  
1,3-тіазолу та 4-азолідону з використанням авторського обладнання" (№ де-  
ржреєстрації 0106U001305), «Молекулярний дизайн нових ансамблів гете-

роциклів з фармакофорними фрагментами на основі мультикомпонентних і доміно-реакцій та з використанням діазонієвих солей» (№ держреєстрації 0115U003258).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Наукова новизна досліджень представлених у дисертаційній роботі Фролова Дмитра Артуровича зумовлена розробкою методології та здійсненням синтезу комбінаторних бібліотек похідних 1,3-тіазолу, імідазо[2,1-*b*]тіазолу, піролу з бензильним радикалом у молекулах на основі 3-арил-2-хлорпропаналів. Вперше за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу синтезовані не описані в літературі сполуки, для яких проведено дослідження біологічної активності та здійснено аналіз лікоподібності. Автором встановлено основні фізичні, фізико-хімічні характеристики одержаних речовин. Вперше проведено системне дослідження протипухлинної, антимікробної та протизапальної активності синтезованих сполук та ідентифіковано 15 сполук-хітів з високою протипухлинною активністю, 5 сполук-хітів – з антимікробною та 2 – із протизапальною дією. Встановлені закономірності зв'язку «хімічна будова – протипухлинна активність» в ряду синтезованих похідних. На основі аналізу кореляції "структура – дія" запропоновано рекомендації до раціонального дизайну потенційних протипухлинних агентів.

**Практичне значення результатів дослідження.** В ході виконання експериментальної частини роботи розроблено препаративні методики, що можуть бути покладені в основу синтезу групи нових біологічно активних речовин – (5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів та естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти, що можуть бути використані для синтезу їх структурних аналогів та мають практичне значення для проведення наукових досліджень. Поповнена бібліотека фізичних та спектральних характеристик раніше невідомих органічних біологічно активних сполук похідних (5-*R*-бензилтіазол-2-іл) карбоксамідів та естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти, що може бути використана для встановлення будови їх нових структурних аналогів. Ідентифіковано 15 «сполук-хітів» з високою протипухлинною активністю щодо широкого спектру ліній злоякісних пухлин, «5 сполук-хітів» – з антимікробною та 2 – із протизапальною дією, які рекомендовані для подальших поглиблених досліджень. Результати фізико-хімічних досліджень, фармакологічного скринінгу та SAR-аналізу можуть бути використані науковцями для подальшого пошуку нових біологічно активних субстанцій протипухлинної дії.

**Аналіз основного змісту роботи, ступінь обґрунтованості наукових положень та висновків.** Дисертаційна робота добре спланована, вдало обрано об'єкти дослідження, коректно підібрані методи хімічної модифікації та фізико-хімічних досліджень, спрямовані на встановлення структури синтезованих сполук. Дисертаційна робота оформлена згідно встановлених вимог. Вона викладена на 252 сторінках друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів, експериментальної частини, ви-

сновків та списку літератури. Робота ілюстрована 77 таблицями. Перелік використаної літератури містить 200 джерел. Дисертаційна робота починається з анотації, яка оформлена згідно вимог наказу № 40 від 12 січня 2017 року «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

У вступі чітко сформульовані мета та завдання дослідження, а також окреслені основні здобутки щодо новизни та практичного значення роботи.

**Перший розділ** «*Препаративні методи отримання 3-арил-2-хлорпропаналів*» (огляд літератури) містить дані проведеного системного аналізу літературних джерел та доступних електронних баз даних наукової інформації стосовно методів отримання 3-арил-2-хлорпропаналів, використання їх в синтезі гетероциклів, що мають різні види біологічної активності.

В цьому розділі наведені різні методи синтезу та хімічної модифікації похідних 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів та похідних 4-бензил-пірол-3-карбонової кислоти з метою вибору раціональних синтетичних підходів їх одержання. Наведені в огляді дані піддані автором аналізу, що і дозволило йому, ґрунтуючись на наведених результатах, аргументувати мету, визначити напрямки подальших досліджень та раціонально спланувати експеримент.

У другому розділі «*Синтез 3-арил-2-хлорпропаналів та 2-аміно-5-*R*-бензилтіазолів*» експериментально доведено, що хлориди арендіазонію та акролеїн в умовах купрокаталізу є ефективними реагентами в реакціях одержання 3-арил-2-хлорпропаналів. Досліджено їх взаємодію з тіосечовиною та арилтіосечовинами. Зазначається, що реакція проходить селективно: тіазольний цикл замикається за участю більш нуклеофільного атома Нітрогену. В цій частині роботи викликають інтерес експериментальні дані щодо утворення в результаті реакції виключно 2-ариламіно-5-арилметилтіазолів та відсутності ізомерних імінопохідних.

**Третій розділ** «*Синтез та біологічна активність *N*-(5-*R*-бензил)-1,3-тіазол-2-ілкарбоксамідів*» присвячено дослідженням взаємодії 2-аміно-5-(*R*-бензил)тіазолів з хлорангідрідами аліфатичних, ароматичних та гетероциклічних кислот. Як основні синтетичні здобутки автора можна назвати підбір умов та розробку ефективних методів синтезу комбінаторної бібліотеки (5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів. Шляхом заміщення Хлору тіоціанатною групою у реакції *N*-(5-бензилтіазол-2-іл)-2-хлорацетамідів з калію тіоціанатом одержані неописані в літературі нові 3-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-імінотіазолідин-4-они, які зазнають перегрупування Дімрота, з утворенням 2-(5-*R*-бензилтіазол-2-іліміно)тіазолідин-4-онів. В цьому розділі роботи привертають увагу запропоновані автором препаративні методики синтезу *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-морфолін-4-іл-2-тіоксоацетамідів, які при взаємодії з етилендіаміном та 1,3-пропілендіаміном перетворюються в *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-4,5-дигідро-1*H*-імідазол-2-карбоксаміди та *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-1,4,5,6-тетрагідропіримідин-2-карбоксаміди. Обґрунтовано напрямки протікання цих реакцій та підбрані умови їх проведення. Автором проведено всебічне вивчення структури синтезованих сполук із залученням сучасних найбільш інформативних методів інструментального аналізу, таких як <sup>1</sup>H та <sup>13</sup>C ЯМР спектроскопія та хромато-мас -спектрометрія,



що дозволило надійно ідентифікувати всі одержані речовини, а також встановити особливості їх таутомерної та просторової будови.

В цьому ж розділі наводяться результати дослідження протипухлинної, протимікробної та протизапальної активності синтезованих сполук. Привертають увагу досить об'ємні біологічні дослідження Фролова Дмитра Артуровича, які проводилися за декількома напрямками та у рамках міжнародних наукових програм. Вивчення протипухлинної активності здійснено у рамках міжнародної наукової програми *DTP (Developmental Therapeutic Program)* Національного інституту раку (*NCI*, Бетезда, Меріленд, США). Вивчення антимікробної активності здійснено *CO-ADD (The Community for Antimicrobial Drug Discovery)* за підтримки *Wellcome Trust (UK)* та університету Квінсленда (Австралія). Саме біологічна складова дослідження характеризує перспективність речовин як потенційних фармакологічних об'єктів та дозволяє оцінити успішність проведеного цілеспрямованого пошуку БАР. Спрямований синтез, проведений автором, можна визнати успішним, оскільки йому вдалося одержати 22 ефективні сполуки, які згідно прогнозу біодоступності з використанням правил Ліпінського та Вебера, мають сприятливий фармакокінетичний профіль та є перспективними для подальших досліджень. В цьому розділі також описані результати проведеного дисертантом аналізу кореляції "структура – протипухлинна дія". Показано, що для прояву активності 5-*R*-бензилтіазол-2-іл)карбоксамідів необхідною умовою є наявність ліпофільного фрагменту у кислотній частині аміду.

У **четвертому розділі** «Синтез та протипухлинна активність 2-*R*-бензилімідазо [2,1-*b*][1,3]тіазолу» дисертантом обговорені результати взаємодії 2-аміно-5-(*R*-бензил)тіазолів з бромацетофенонами та 3-бромацетилкумаринами. Отримано комбінаторну бібліотеку [2,1-*b*]тіазолу. Проведені дослідження показали, що імідазо[2,1-*b*]тіазоли, що містять арильний фрагмент в 6 положенні, виразної протипухлинної активності не проявляють. Натомість заміна арильного замісника на кумариновий приводить до значного зростання активності похідних імідазо[2,1-*b*]тіазолу.

У **п'ятому розділі** «Синтез та біологічна активність естерів 4-бензилпірол-3-карбонової кислоти» описано одержання серії алкіл 4-бензил-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилатів шляхом взаємодії 3-арил-2-хлорпропаналів з 1,3-дикарбонільними сполуками в умовах реакції Ганча.

Описаний метод формілювання Вільсмаєра-Хаака, за допомогою якого алкіл 4-бензил-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати були перетворені у алкіл 4-бензил-5-форміл-2-метил-1*H*-пірол-3-карбоксилати, які потім досліджувались в реакціях зі сполуками з активною метиленою групою. В результаті досліджень встановлено, що взаємодія 3-арил-2-хлорпропаналів з арилсульфоацетонами не приводить до утворення піролів, а основним продуктом є 4-арилсульфоніл-2-*R*-бензил-2,3-дигідрофуран-3-оли, продукти перерваної реакції Фейст-Бенарі. Вивчення структури синтезованих сполук проведено із використанням сучасних методів інструментального аналізу, таких як  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та рент-

геноструктурний аналіз, що дозволило надійно ідентифікувати всі одержані речовини. Отримані похідні піролу проявляють помірну протипухлинну та протимікробну активності.

У шостому розділі наведена експериментальна частина всієї дисертаційної роботи.

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Дослідження, наведені в дисертаційній роботі, проведені на високому науковому рівні із залученням сучасних інструментальних методів та комп'ютерних технологій. Достовірність одержаних автором синтетичних результатів досліджень не викликає сумнівів, враховуючи, що вона підтверджена комплексом спектральних методів аналізу ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопія, хромато-мас-спектрометрія та рентгеноструктурний аналіз). Фармакологічна частина роботи виконана з використанням загальноприйнятих підходів до встановлення специфічної біологічної активності сполук.

Усі наукові положення і висновки, сформульовані автором, ґрунтуються на одержаних результатах теоретичних і експериментальних досліджень, викладені коректно і є науково обґрунтованими. Вважаю, що поставлене в роботі завдання реалізоване в повній мірі і на високому науковому рівні.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За результатами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, з яких 8 статей у наукових фахових виданнях (3 статті у журналах, реферованих у наукометричній базі Scopus). Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковані в 5 тезах доповідей. Опубліковані роботи достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи. Обсяг наукового матеріалу достатній для обґрунтування основних положень і висновків дисертації. Автореферат оформлений відповідно до вимог та повністю відображає основні положення та висновки дисертації.

**Зауваження щодо оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертація оформлена відповідно до вимог та містить усі необхідні компоненти кваліфікаційної роботи - безсумнівна актуальність, значний обсяг виконаних експериментальних досліджень, отриманий із використанням сучасних методів дослідження, наукова новизна, достовірні і науково обґрунтовані висновки, повнота викладення результатів роботи у фахових виданнях, теоретичне та практичне значення та вагомі науково обґрунтовані результати. Загальна оцінка роботи є беззаперечно *позитивною*. При розгляді дисертаційної роботи виникли деякі зауваження та рекомендації:

1. *Будову синтезованих піролів 5.1a–i автор підтверджує даними  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР – спектроскопії, що є досить дискусійним, враховуючи, що в результаті проходження реакції Ганча можливе утворення двох*

ізомерних структур. Використовуючи тільки ці методи, неможливо довести, який саме ізомер утворився в ході реакції. На мою думку, в цьому випадку було доцільним використання додаткового експерименту ядерної спектроскопії з ефектом Оверхаузера (ROESY);

2. По тексту дисертації зазначається, що експериментальними дослідженнями встановлено, що оптимальним шляхом одержання *N*-(5-*R*-бензилтіазол-2-іл)-2-арилоксиацетамідів є шлях №2, що має більші виходи цільових сполук. Бажано було б, з метою обґрунтування такого висновку, в експериментальній частині навести методiku одержання та виходи сполук за шляхом №1.
3. В розділі 3 наводяться докінгові дослідження перспективної сполуки **3.55f** по відношенню до ЦОГ-2. Результати досліджень показали, що енергії утворення комплексу ліганд – ЦОГ-2, для цієї сполуки на рівні з відомими інгібіторами (кетопрофен, кетеролак, мефенамінова кислота, луміракоксіб) і вищі за мелоксікам, ібупрофен. Не піддаючи сумніву висновки автора, вважаю, що значення цих енергій для перспективної сполуки та референс препаратів необхідно було навести. Крім того,
  - в дисертаційній роботі, не вказана база даних, ID код біологічної мішені, не наведені посилання на літературні джерела, що були підґрунтям для вибору конкретної біомішені для проведення докінгових досліджень;
  - немає посилань на програму, з використанням якої проводилися докінгові дослідження.
4. По тексту дисертації зустрічаються некоректності при використанні таких термінів як «спирт» (замість етанол), «ПМР спектр» (замість <sup>1</sup>H ЯМР спектр або <sup>13</sup>C ЯМР спектр); є помилка в формулі (формула **3.59a-f**, стор 159)

Наведені зауваження не впливають на позитивну оцінку та схвальне сприйняття роботи, а також на теоретичну та практичну значимість одержаних результатів, оскільки вони не ставлять під сумнів основні наукові висновки та положення, винесені на захист.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження на практиці.** Запропоновані дисертантом підходи до синтезу нових біологічно активних сполук можуть бути використані у наукових лабораторіях, що працюють за спорідненими тематиками. Для всіх високоактивних сполук необхідно провести поглиблені дослідження, а результати вивчення взаємозв'язку «структура-дія» використати для оптимізації «сполук-хітів».

**Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів»**

На підставі викладеного вище вважаю, що дисертаційна робота Фролова Дмитра Артуровича на тему «3-Арил-2-хлорпропаналі у синтезі біологічно активних гетероциклічних сполук» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, публікаціям у фахових виданнях, за рівнем виконання і впровадження відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор Фролов Дмитро Артурович заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри медичної хімії

Національного фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук

Л. О. Перехода

Підпис професора Л. О. Переходи засвідчую

Провідний фахівець з питань кадрової роботи

відділу кадрів НФаУ



О.В. Купіна