

РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента доцента кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

кандидата фармацевтичних наук, доцента Субтельної Івонни Юріївни на дисертаційну роботу Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ35.600.146 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» МОЗ України від №918-з від 29.01.2026 року на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми

Сучасні дослідження показують, що вивчення молекул, які поєднують у своїй будові різноманітні гетероциклічні фрагменти становить інтерес у науковців по всьому світу та є досить перспективним. Предметом дослідження у даній дисертаційній роботі стали тіопірано[2,3-*d*]тіазоли які вміщують у своїй структурі такі гетероатоми, як азот та сульфур, які відіграють важливу роль у побудові складних каркасів та зустрічаються у структурі багатьох сучасних лікарських засобів. Перші згадки про біологічну активність серед похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолів вказували на наявність протигрибкової дії, проте з розвитком даної тематики було встановлено, що даному класу сполук притаманний поліфармакологічний напрям оскільки були виявлені і інші види активностей, серед яких: протимікробна, протипухлинна, протитрипаносомна, антиоксидантна, протизапальна та протисудомна.

З хімічної точки зору, використання доміно реакції доміно Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера та реакції алкілювання дозволяє швидко та ефективно отримати конденсовані гетероциклічні структури з відносно простих та

доступних реагентів, з мінімальною кількістю стадій хімічних перетворень та невеликою витратою розчинників, що відповідає сучасним тенденціям.

Дисертаційна робота є продовженням тематики кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом комплексної науково-дослідної роботи ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (державна реєстрація 0121U107504) та в рамках виконання проекту ДБ/ПРОТЕП «Пошук нових потенційних антиконвульсантних агентів для терапії посттравматичної епілепсії серед військовослужбовців та цивільного населення» (державна реєстрація № 0125U001794).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Здійснено синтез цільового похідного N-(4-хлорофеніл)-3-(2-оксо-5a,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-3(6H)-іл)пропанаміду двома методами: метод А передбачав декілька послідовних хімічних перетворень базового каркасу 3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-ону, що укладнює процес одержання цільового продукту, у свою чергу метод В передбачав безпосереднє алкілювання базового каркасу з використанням 3-хлор-N-(4-хлорфеніл)пропанаміду. Продемонстровано, що метод В більш економічно вигідним та технологічно спрощеним оскільки включає меншу кількість синтетичних стадій, зменшену потребу у використанні реагентів та розчинників, зменшену тривалість процесу, що робить його доцільним для подальшого масштабування.

Продемонстровано, що при використанні в якості реакційного середовища оцтової кислоти та натрію ацетату для синтезу 9-(проп-2-ін-1-ілокси)-2H,6H-хромено[4',3':4,5]тіопірано-[2,3-d]тіазол-2-ону в умовах реакції доміно Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера, супроводжується таким самим виходом речовини як і при використанні в якості реакційного середовища ацетонітрилу та ЕДДА.

Проведено систематичний *in vivo* скринінг протисудомної активності ряду синтезованих тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та встановлено, що даному класу сполук притаманний широкий спектр впливу на перебіг судомного процесу. В результаті скринінгу ідентифіковано 3 похідні, які проявили найкращі показники протисудомної активності, а саме: N-(4-хлорофеніл)-3-(2-оксо-5а,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6H)-іл)пропанамід, 2-(2-оксо-5а,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6H)-іл)-N-(2-(трифторметил)феніл)ацетамід та 2-(10-нітро-2,6-диоксо-3,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-5а(6H)-іл)оцтової кислоти.

Для N-(4-хлорофеніл)-3-(2-оксо-5а,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6H)-іл)пропанаміду було проведено поглиблене фармакологічне дослідження на шести експериментальних моделях судом, серед яких судоми, індуковані пікротоксином, кофеїном, тіосемікарбазидом, стрихніном, камфорою, а також електроіндуковані судоми, в яких дане похідне призводило до подовженням латентного періоду розвитку судом, зменшення частоти та тяжкості нападів, а також зниження летальності.

Також встановлено, що 9-(проп-2-ін-1-ілокси)-2H,6H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-ону притаманна цитотоксична дія в мікромольному діапазоні з низькими значеннями GI₅₀ (<1 μM) для клітинних ліній раку яєчників, нирок, лімфоми та агресивних форм раку молочної залози, що вказує на перспективність даного класу сполук.

Практичне значення отриманих результатів

Успішно реалізовано синтетичну стратегію одержання широкого спектра конденсованих тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їхніх 3-заміщених похідних, що базується на реакції Кньюенагеля–гетеро-Дільса–Альдера з подальшим N-алкілюванням. Застосування цієї стратегії забезпечило можливість цілеспрямованого поєднання в одній молекулі кількох фармакофорних фрагментів і формування хімічно стабільних конденсованих гетероциклічних систем.

На основі скринінгу біологічної активності ідентифіковано, відібрано та охарактеризовано високоактивні протисудомні та протипухлинні агенти, які за деякими показниками еквівалентні і навіть активніші ніж препарати порівняння.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Процес синтезу цільових сполук та їх подальших хімічних модифікацій є послідовно організованим і ґрунтовно спланованим, що сприяло своєчасному виконанню та коректному оформленню дисертаційної роботи згідно з чинними вимогами. Комплексний аналіз механізмів реакцій у поєднанні зі спектральними та хроматографічними даними переконливо підтверджує достовірність встановлення структури всіх синтезованих сполук. Результати, отримані в межах *in silico* досліджень, є переконливими та науково обґрунтованими. Етапи *in vivo* експериментів і відповідні результати подано логічно та з належним поясненням. Сформульовані у роботі висновки є аргументованими й повністю відповідають одержаним експериментальним даним.

Структура і зміст дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 190 сторінках друкованого тексту, з яких 112 основного тексту. Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, трьох розділів власних досліджень, висновків та списку використаної літератури. Робота ілюстрована 30 таблицями та 94 рисунками. Список використаних джерел містить 180 найменувань. Загалом структура дисертації має класичний характер викладення матеріалу.

Літературний огляд описує значущість реакцій доміно-Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера у органічному синтезі та медичній хімії, як ефективного методу одержання складних конденсованих гетероциклічних систем, які в перспективі можуть стати потенційними кандидатами у лікарські засоби. Перевагою даного методу є швидкість й стереоконтрольованість, що дозволяє відносно просто генерувати поліфункціональні гетероцикли. У підсумку автор приходить до висновку, що дана стратегія підвищує синтетичну ефективність, зменшує кількість операційних стадій, скорочує використання розчинників та утворення побічних продуктів, відповідає принципам зеленої хімії та підвищує

промислово привабливість методології. Використання м'яких умов перебігу реакції (водні або спиртові середовища, відсутність каталізатора або дешеві каталізатори, твердотільні та безрозчинникові методики) знижує негативний вплив на екологію і спрощує подальшу обробку продуктів.

У розділі 2 представлений синтез та хімічні перетворення конденсованих гетероциклічних молекул на основі тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних. В результаті проведеного скринінгу біологічної активності ідентифіковано високоактивні протисудомні агенти, вивчено їх токсикометричні параметри та проведено докінгові дослідження завдяки яким встановлено, що механізм дії найактивнішого похідного *rel-N*-(4-[хлорофеніл]-3-[(5aR,11bR)-2-оксо-5a,11b-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл]пропанаміду подібна до дії діазепаму.

Розділ 3 присвячений дослідженню протипухлинної активності 3-заміщених похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу. Синтезований 9-(проп-2-ін-1-ілокси)-2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано-[2,3-*d*]тіазол-2-он на панелі з 60 ліній раку людини проявив виражений цитостатичний ефект щодо більшості досліджуваних ліній клітин у мікромольній концентрації.

У розділі 4 обговорюється синтез функціоналізованих похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу з піразольним фрагментом у молекулах. Також тут розглянуто синтез конденсованих похідних ізотіохромено-тіазолів та їх 3-заміщених похідних, як структурних аналогів цільових молекул. Сполуки на основі ізотіохромено-тіазолів цікаві в плані порівняння їх біологічних властивостей з конденсованими похідними тіопірано-тіазолу, що містять подібні замісники в положенні 3 тіазолідинового циклу.

В усіх розділах дисертації, де описано синтез речовин наводяться дані ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР спектроскопії або рентгеноструктурного аналізу, що підтверджує їх будову.

В кінці кожного з розділів присутні необхідні висновки, які надають загальну оцінку одержаним результатам.

Загальні висновки демонструють найважливіші наукові результати та їх відповідність завданням, які були поставлені у даній дисертаційній роботі.

Практичне значення одержаних результатів.

Розроблено результативний підхід до синтезу серії конденсованих тіопірано[2,3-*d*] тіазолів та їх подальшої функціоналізації, а також вивчено фізико-хімічні характеристики отриманих сполук. За результатами скринінгу біологічної активності ідентифіковано та детально охарактеризовано нові високоактивні молекули з протипухлинними та протисудомними властивостями, які рекомендовано для подальших поглиблених досліджень. Сформульовано ключові критерії раціонального дизайну та спрямованого синтезу біологічно активних похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолів.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, серед яких 5 статей опубліковані у фахових виданнях інших держав та вітчизняних, що індексовані базою даних Scopus, 5 тез наукових конференцій і конгресів. Усі наукові праці опубліковано у співавторстві, при цьому особистий внесок і роль дисертанта в кожній публікації чітко окреслено та задокументовано.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні та викладена з використанням сучасної української термінології. У процесі рецензування зауваження щодо змісту роботи та її оформлення не виникли.

Проте є незначні зауваження:

1. На ст. 56 у схемі 2.1 для речовини 2.3j вказано положення для бутилокси замісника 4, а в назві речовини у підписі до рис. 2.1 подано положення цього замісника як 8, що відповідає поданій на зображенні формулі. Також, ймовірно, на схемі 2.1 помилково вказане неправильне положення для замісників у речовинах 2.2 та 2.3d.
2. На ст. 66 в описі спектру речовини 2.14 помилково продубльовано спектр речовини 2.8.
3. На ст. 67, схема 2.6 не зрозуміло, які замісники у сполучі 2.18e.

4. На ст. 70 в описі спектру сполуки 2.21 написано 11.64 (s, 1H, COOH), 12.51 (s, 1H, NH). Судячи із зображення спектра наведеного на ст. 71, мало бути навпаки - широкий низький синглет при 12.51 відповідає карбоксильній групі, а вузький синглет при 11,67 це NH-група.
5. При описі докінгу речовин 2.14, 2.18b та 2.21 не вказано чи враховувалось існування оптичних ізомерів, який саме ізомер наведений на рис. 2.11.

У плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на нижче наведені запитання.

1. Чи пробували Ви виділити сполуку 2.5, проводячи реакцію в інертній атмосфері?
2. Сполука 2.17 містить напівацетальний циклічний фрагмент. Наскільки стійкий утворений цикл та чи спостерігали Ви його відкриття при певних умовах?
3. При описі синтезу сполуки 2.21 Ви посилаєтесь на публікацію 80, згідно нумерації літертурних посилань у Вашій роботі. У цій статті автори використали для реакції гетеро-Дільса-Альдера транс-аконітову кислоту, а продукт реакції зазнавав спонтанного декарбоксілювання. Чи пробували Ви отримати сполуку 2.21 цим способом?

У цілому наведені зауваження не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами тестування оригінального авторського тексту дисертаційної роботи не було виявлення ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Висновок

Розглянувши дисертаційну роботу Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]

тіазолів та їх 3-заміщених похідних» та наукові публікації за темою дослідження, вважаю, що робота є актуальною та значимою для розвитку фармацевтичного сектора України, є самостійною завершеною науковою працею, характеризується науковою новизною та практичною значущістю, відповідає поставленій меті та завданням.

Дисертаційна робота Гойдика Михайла Володимировича «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних» повністю відповідає чинним вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44 (із змінами та доповненнями) та вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40 та може бути рекомендована до захисту на здобуття ступеня доктора філософії у галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація.

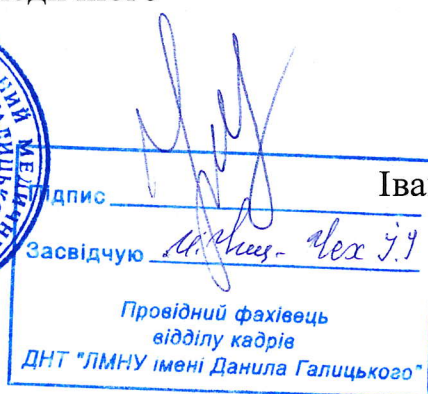
Рецензент

доцент кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії

Львівського національного медичного
університету

імені Данила Галицького,

к.фарм.н, доцент



Іванна СУБТЕЛЬНА