

## **РЕЦЕНЗІЯ**

**доктора фармацевтичних наук, професора**

**Крицишин-Дилевич Анни Петрівни**

професора кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
на дисертаційну роботу Матійчук Юлії Едвардівни на тему  
«Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот»,  
представлену до захисту у Разову спеціалізовану вчену раду ДФ 35.600.108  
Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького  
на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»  
за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

### **Актуальність теми**

Незважаючи на значний прогрес у медичній хімії, існує необхідність у розробці інноваційних ефективних лікарських засобів, зокрема з протипухлинною, протимікробною, протизапальною фармакологічною активністю. Потреба в нових протиракових препаратах зумовлена низькою селективністю дії багатьох наявних, а також їх токсичними ефектами, такими як, нейро-, гепато- та нефротоксичність, лейкопенія та інші гематологічні порушення. Ще одним фактором, що може обмежувати доступність протипухлинних препаратів є їх висока вартість. Таким чином, розробка нових малих органічних молекул із протипухлинною дією, які були б також синтетично доступними та малотоксичними є викликом сучасної медичної хімії. Постійні мутації патогенних мікроорганізмів, в тому числі розвиток полірезистентних штамів мікроорганізмів зумовлюють зниження ефективності лікування інфекційних захворювань за допомогою наявних на сучасному ринку протимікробних препаратів. Також слід зауважити, що у терапії запальних процесів з використанням нестероїдних протизапальних лікарських засобів спостерігається низка побічних ефектів, зумовлених неселективністю їх дії. Пошук та розробка ефективних та легкодоступних біологічно активних

сполук, перспективних у дизайні лікарських засобів, є актуальним завданням сьогодення.

Вирішенню вищенаведених проблем присвячена дисертаційна робота, в якій показано перспективність використання для цих цілей похідних фуранкарбонових кислот.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота Матійчук Ю.Е. є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, державні реєстраційні номери 0116U004500 (2016-2020 р.р.) та 0121U107504 (2021-2025 р.р.).

Деякі матеріали дисертації також увійшли у фінансовану МОЗ України науково-дослідну роботу «Спрямований пошук "лікоподібних" молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну» (фундаментальні дослідження), державний реєстраційний номер 0121U109330 (2021-2023 р.р.), виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, дисертантка була відповідальним виконавцем зазначеної теми.

Також частково матеріали дисертації входять у науково-дослідну роботу, фінансовану МОЗ України, «Дизайн малих синтетичних молекул на основі 5-бензил-2-аміногіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів» (фундаментальні дослідження), державний реєстраційний номер 0124U001313 (2024-2026 р.р.), яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

У результаті дисертаційної роботи синтезовано комбінаторну бібліотеку амідів фуранкарбонових кислот і 2-азагетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів, отримано 96 нових органічних сполук. Здійснено скринінг їх протипухлинної, антибактеріальної, протигрибкової та протизапальної активності, ідентифіковано 17 високоактивних сполук, що перевищують показники дії препаратів порівняння. Проведений *in silico* прогноз ADME-Tox параметрів сполук-хітів вказує на перспективність поглибленого дослідження цих сполук.

## **Теоретичне та практичне значення одержаних результатів**

Отримані результати дисертаційної роботи розширюють спектр знань про особливості біологічної активності амідів та нітрилів фуранкарбонових кислот, дозволяють краще зрозуміти взаємозв'язок хімічної структури та впливу окремих структурних фрагментів у досліджуваних сполуках на їх протипухлинний, протимікробний, протизапальний ефекти, тощо.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено у науково-дослідну роботу і навчальний процес кафедри фармацевтичної хімії Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, кафедри токсикологічної та неорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету та кафедри медичної хімії Національного фармацевтичного університету, що дозволить поглибити знання студентів та науковців з питань вдосконалення методів синтезу та оптимізації пошуку потенційно нових активних речовин, зокрема похідних фуранкарбонових кислот.

## **Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність**

Результати синтетичних експериментів підтверджені сучасними фізико-хімічними методами, зокрема елементним аналізом,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопією. Біологічні дослідження підтверджено відповідними протоколами досліджень, які проведено у співпраці з Національним інститутом раку США (протипухлинний скринінг) та спільнотою The Community for Antimicrobial Drug Discovery, що фінансується Wellcome Trust Великобританії та The University of Queensland Австралії (скринінг протимікробної активності), а також з кафедрою фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (дослідження протизапальної активності). Для ряду високо активних сполук з метою оцінки фармакокінетичних та лікоподібних характеристик тестованих сполук використано інтернет платформу SwissADME, розроблену Швейцарським інститутом біоінформатики та онлайн ресурс pkCSM.

Сформульовані у дисертації наукові положення, висновки і рекомендації є логічно побудованими, достатньо і чітко обґрунтованими.

### **Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності**

Проведена з використанням відповідного програмного забезпечення перевірка тексту на наявність плагіату в дисертаційній роботі засвідчила оригінальність тексту. Ознак порушення принципів академічної доброчесності, академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації не виявлено.

### **Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях**

Матеріалами дисертації опубліковані у 27 наукових працях, з яких 10 статей у виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus та Web of Science, 1 стаття у фаховому виданні України. Результати дисертаційних досліджень представлялися на науково-практичних конференціях, за якими опубліковано 16 тез доповідей. Усі наукові публікації повністю узгоджуються із змістом та результатами дисертації.

### **Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи представлені державною мовою на 229 сторінках друкованого тексту, обсяг основного тексту становить 156 сторінок. Робота складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел і трьох додатків, містить 36 таблиць та 100 рисунків.

**Анотація** українською та англійською мовами чітко відображає основні результати дисертаційного дослідження.

У **Вступі** обґрунтовано вибір теми дослідження, зазначено їх мету та завдання, а також методи, які були використані в ході виконання дисертаційної роботи, зазначено наукову новизну, практичне значення результатів та вказано особистий внесок здобувача.

У **першому розділі** наведено огляд літератури, що висвітлює сучасні дані щодо синтезу та біологічної активності похідних фуранкарбонівих

кислот, ролі фуранового циклу та перспективи його використання у дизайні ліків. Окреслено важливість амідної та нітрильної функціональних груп органічних молекул як таких, що відіграють провідну роль у взаємодії ліганд-рецептор.

Наступні розділи присвячені експериментальним дослідженням та інтерпретацією їх результатів. Зокрема, у **другому розділі** описано синтез комбінаторних бібліотек амідів 2,4-диметил- та 2,5-диметилфуран-3-карбонових кислот, бензофуран-2-карбонових кислот, 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот, а також амідів та низки тіоамідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот та результати дослідження їх біологічних властивостей. Наведено та інтерпретовано дані щодо протизапальної, протипухлинної, протимікробної дії вищезгаданих сполук. Ідентифіковано високоактивні речовини з дією співмірною чи переважаючою дію відомих препаратів порівняння. Для 2,4-диметил- та 2,5-диметил-3-карбоксамідів як протизапальних агентів проведено докінгові дослідження, відмічено кореляцію між результатами *in silico* докінгових та *in vivo* експериментальних досліджень протизапальної активності.

У **третьому розділі** представлено синтез 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-, та 2-бензтіазол-2-іл-3-(фуран-2-іл)акрилонітрилів, 3-(фуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, 3-(фуран-2-іл)-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-2-іл)-акрилонітрилів, використовуючи гетерилацетонітрили як вихідні речовини. Для одержаних сполук здійснено скринінг протипухлинної активності. Серед 2-бензімідазоліл-заміщених похідних найактивнішим виявився нітрил з 4-хлорофенільним замісником у фурановому ядрі з протипухлинною активністю на рівні  $GI_{50}$  значно вищою за дію 5-фторурацилу та співмірною з цисплатином і куркуміном.

У **четвертому розділі** описано синтез та протипухлинну активність 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-ціано-*N-R*-акриламідів і 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-арилтіазол-2-іл)акрилонітрилів, діетил-4-[5-(1,3-бензотіазол-2-іл)-2-фурил]-2,6-диметил-1,4-дигідропіридин-3,5-дикарбоксилату. Для цього використано реакцію Кневенагеля 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду з

низкою тiazолілацетонітрилів та ціанацетамідів, а також реакцію Ганча за участю згаданого альдегіду та ацетооцтового естеру та аміаку. За результатами скринінгу протипухлинної активності ідентифіковано 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил, що проявляє протипухлинну дію в наномольних концентраціях.

У **п'ятому розділі** для 17 високоактивних сполук здійснено *in silico* прогнозування ADME-Tox параметрів з використанням онлайн інтернет-ресурсів pkCSM та SwissADME. Отримані результати щодо фармакокінетичних властивостей, біодоступності та ймовірних ризиків токсичності будуть інформативними для подальшого дизайну похідних фуранкарбонових кислот як біологічно активних речовин.

Усі розділи завершуються чітко сформульованими короткими висновками, які висвітлюють основні отримані дисертанткою результати. У розділах, присвячених синтетичним експериментам, наведено дані <sup>1</sup>H ЯМР спектроскопії отриманих похідних фуранкарбонових кислот.

**Загальні висновки** представлені в логічній послідовності, демонструють сумарні отримані результати та відповідають меті та завданням дисертаційної роботи.

**Список використаних джерел** налічує 234 найменування, з яких 215 іноземних.

Загалом дисертаційна робота оформлена згідно з Наказом МОН України № 40 від 12.01.2017 (із змінами) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

### **Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації**

Загальна оцінка дисертаційної роботи позитивна, однак є деякі зауваження:

1. Для кращого викладення матеріалу, слід було винести результати дослідження біологічної активності синтезованих сполук представлених у Розділі 2 окремим підрозділом в ньому. Також, ускладнюють сприйняття матеріалу наведені рисунки <sup>1</sup>H ЯМР спектрів сполук **2.32a, c, 2.36** та **2.49h**, які слід було б винести в

Експериментальну частину, як і обговорення особливостей спектральних характеристик вищенаведених сполук.

2. Протоколи досліджень протипухлинної активності (Рисунки 2.17 та 2.18) слід було винести у Додатки, адже результати дослідження такої активності наведено у відповідних таблицях у тексті.
3. Не зовсім вдало сформульована назва розділу 2.3, з якої можна зрозуміти, що синтезувалися та досліджувалися тіоаміди 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот. На мою думку, краще було б назвати наступним чином: «Синтез та біологічна активність амідів 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот та амідів і деяких тіоамідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот».
4. У дисертаційній роботі трапляються стилістичні та друкарські помилки.

#### **Запитання, які виникли при рецензуванні дисертації:**

1. Для амідів 5-арилфуран-2-карбонових кислот **2.49 d, e, f** та амідів **2.51b** та тіоамідів **2.51 f, h** на основі 5-арил-2-фуранкарбонових кислот та морфоліну Вами виявлена висока протигрибкова активність щодо штаму *Cryptococcus neoformans*. Проте аналогічної дії не спостерігалося відносно іншого виду дріжджеподібних грибків – *Candida albicans*. Чи можете Ви пояснити цей факт?
2. Чим Ви поясните високу протипухлинну активність бензімідазольного похідного **3.18a** та значну втрату активності у випадку ізостерної заміни NH-групи на сульфур у сполуці **3.19b** з аналогічним бензтіазольним фрагментом?
3. У Розділі 5 за допомогою інтернет-ресурсів SwissADME та pkCSM обчислено параметри біодоступності, токсичності та метаболізму. Однак, не наведено можливих порушень (англ. “violations”) лікоподібних характеристик досліджуваних сполук-хітів, що виявляють за допомогою фільтрів Ліпінського (Pfizer), Гозе, Вебера (GSK), Егана (Pharmacia), Муєге (Bayer), що обчислює сервіс SwissADME. Також, не наведено результатів обчислення сервісом

SwissADME щодо наявності чи відсутності фрагментів PAINS (“pan assay interference compounds” – сполук, що створюють перешкоди при інтерпретації результатів біологічних досліджень) та проблемних фрагментів Brenk. Чи було виявлено якісь порушення вищенаведених правил, чи виявлено відповідні фрагменти у молекулах?

### **Висновок**

Дисертаційна робота Матійчук Юлії Едвардівни «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот» є завершеною науковою працею з актуальною темою, значним обсягом досліджень, новизною, практичною цінністю, науковими публікаціями за темою та повністю відповідає 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 № 44 від 12 січня 2022 р. із змінами і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

**Рецензент**, професор кафедри  
фармацевтичної, органічної і  
біоорганічної хімії

Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького,

д. фарм. н., професор

Анна КРИЩИШИН-ДИЛЕВИЧ



Підпис

Засвідчую

Провідний фахівець  
відділу кадрів