

Рецензія рецензента

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

к.фарм.н., доц. Субтельної Іванни Юріївни

**на дисертацію Федусевич Ольги-Марії Володимирівни «Синтез та
біологічна активність похідних тiazолу та 4-тіазолідинону з азольними
фрагментами у молекулах»**

**на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 Фармація,
промислова фармація, галузь знань 22 Охорона здоров'я**

**Актуальність обраної теми дисертації та її зв'язок з державними чи
галузовими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і
техніки**

Ключова ідея роботи полягає в раціональному поєднанні різних фармакофорних фрагментів в одній молекулі, що є обґрунтованим підходом до конструювання «лікоподібних» сполук. Такий підхід сприяє формуванню нового фармакологічного профілю, потенціюванню біологічної активності та зниженню токсичності. Розроблені методи синтезу є ефективним інструментом для отримання раніше неописаних гібридних сполук, які можуть стати основою для подальших досліджень у сфері розробки інноваційних лікарських засобів. Наукова та практична значущість отриманих результатів підтверджує високий рівень актуальності та новизни цього дослідження. Напрямки досліджень тiazол/4-тіазолідинон-індольних гібридних молекул характеризуються поліфармакологічним напрямком, оскільки серед них було ідентифіковано ряд сполук-лідерів з протипухлинною, протимікробною та протигрибковою діями, що відповідає актуальним проблемам та питанням пошуку нових біологічно активних сполук. Тому дисертаційна робота Федусевич О.-М.В. присвячена синтезу та скринінгу фармакологічних активностей нових раніше неописаних в літературі індол- та ізоіндолзаміщених 4-тіазолідинонів, тiazолів та тіопірано[2,3-d]тіазолів.

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

Дисертаційна робота Федусевич О.-М.В. є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (державна реєстрація 0116U004500, 0121U107504).

Наукова новизна

У межах роботи розроблено нові стратегії синтезу гібридних молекул, що поєднують індол- та ізоіндолзаміщені 4-тіазолідинони, тіазоли та тіопірано[2,3-*d*]тіазоли. Запропонований підхід дозволяє раціонально інтегрувати різні фармакофорні фрагменти в одну структуру, що відкриває можливості для створення перспективних «лікоподібних» сполук із покращеними біологічними властивостями. Автором встановлено комплексний підхід, що сприяв виявленню ряду перспективних біологічно активних сполук. У ході дослідження автором було ідентифіковано чотири молекули з вираженою протипухлинною активністю та дві з вираженою протимікробною дією, які відзначаються сприятливими токсикологічними параметрами. Показано, що в умовах трикомпонентної однореакторної взаємодії 1-(1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)тіосечовини, монохлорооцтової кислоти та ізатинів, яка поєднує [2+3]-циклоконденсації та реакцію Кньювенагеля, синтезовано 4-тіазолідинон-індол-ізоіндол гібридні молекули. Встановлено, що 5-індоліден-4-тіоксо-2-тіазолідинони можуть ефективно взаємодіяти в реакції гетеро-Дільса-Альдера, виступаючи гетеродієнами, тоді як акролеїн, малеїніміди, 2-норборнен та іміді ендикової кислоти виявилися високореакційними дієнофілами, що дозволяє отримати серії індолзаміщених тіопірано[2,3-*d*]тіазолів.

Автором ідентифіковано та рекомендовано для поглиблених досліджень гібридні молекули з групи тіазол-ізоіндолів/індолів та тіопірано[2,3-*d*]тіазол-індолів, що проявили високу дію на мікромольному рівні щодо ліній різноманітних ракових клітин. Показано, що 5-індоліден-2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові кислоти проявляють суттєвий ефект щодо грам-позитивних мікроорганізмів, включаючи біоплівкоутворюючі та небіоплівкоутворюючі штами, а також ефект щодо *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella variicola* та XDR *Klebsiella* і пробіотичного штаму *Lactobacillus*

fermentum. На основі молекулярного докінгу обґрунтовано механізми потенційної протиракової активності та запропоновано рекомендації до раціонального дизайну протипухлинних агентів.

Теоретичне значення результатів дослідження

Одержані автором результати вивчення хімії похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами в молекулі мають значну теоретичну цінність для органічної, медичної та фармацевтичної хімії. У цій роботі представлені ефективні методики синтезу біологічно активних сполук, які можуть бути корисними для дослідників, що займаються органічним синтезом і медичною хімією. Використано сучасні та загальноприйняті підходи, включаючи *in silico*, *in vitro* методи досліджень.

Практичне значення результатів дослідження

Результати досліджень дисертаційної роботи Федусевич О.-М.В., відкривають нові перспективи та мають цінне практичне значення для створення препаратів із покращеними фармакологічними властивостями, зокрема антимікробною, протизапальною та антиоксидантною активністю.

Запропоновані похідні тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами мають потенціал для застосування в фармацевтичній промисловості для розробки нових класів препаратів, що можуть ефективно боротися з інфекціями, зокрема з антимікробною стійкістю. Крім того, результати дослідження можуть бути корисними для подальших наукових розробок у галузі біохімії, фармакології та медичної хімії, зокрема при створенні молекул, здатних впливати на різні біологічні мішені та механізми, що лежать в основі розвитку захворювань. Автором запропоновано інноваційні методи синтезу та модифікації нових похідних тіазолу і 4-тіазолідинону з азольними фрагментами, що є важливим внеском у розвиток сучасної органічної хімії та має значний практичний потенціал.

У дисертаційній роботі запропоновано ефективні методи для розробки біологічно активних молекул, що мають вагоме значення для медичної та фармацевтичної хімії. Скринінг, проведений у ході дослідження, дозволив виявити нові перспективні сполуки з вираженою протипухлинною,

протимікробною та протигрибковою діями. Отримані результати відкривають нові можливості для визначення основних напрямів подальшого синтезу біологічно активних сполук, що можуть мати терапевтичне застосування.

Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації

Достовірність наукових положень висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації забезпечуються адекватно обраними науково-методичними підходами для вирішення мети і завдань дослідження, достатнім обсягом досліджуваного матеріалу.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації, зауваження щодо оформлення

Дисертаційна робота викладена на 182 сторінках тексту, з яких 122 основного тексту. Дисертаційна робота складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 4 додатків. Робота ілюстрована 29 таблицями та 88 рисунками. Список використаних джерел містить 111 найменувань. Структура дисертації має класичний характер викладення матеріалу.

Літературний огляд містить ґрунтовний аналіз наукових джерел, присвячених синтезу та структурним перетворенням гібридних молекул з тiazольними/4-тіазолідиновими та індолями/ізатиновими фрагментами. Виклад матеріалу є точним і змістовним. Автором виявлено перспективність даного класу сполук у фармакологічних дослідженнях, зокрема щодо їх протипухлинної, протимікробної і протигрибкової активності.

В розділі 2 представлений синтез 4-тіазолідинон/тіазол-індол/ізоіндольних гібридних структур. Виявлено низку нетипових перетворень, структура отриманих сполук повністю ідентифікована та підтверджена. Автором доведено, що тіазол-ізатинові гібридні молекули є перспективною групою сполук з протираковою цитотоксичністю.

Розділ 3 присвячений синтезу та хімічній модифікації 5-індоліден-4-тіоксо-2-тіазолідинонів. Автором розглянуто цікаві з хімічної точки зору перетворення, зокрема синтезовані 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканкарбонові

кислоти у реакції Кньюенагеля з рядом індолкарбальдегідів з метою отримання роданін-індольних гібридних молекул як потенційних біологічно активних сполук. В розділі 4 описуються синтез похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу з індольним фрагментом у молекулах. В усіх розділах дисертації, де описано синтез речовин беззаперечно доведено їх структуру з використанням сучасних методів аналізу ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР, рентгеноструктурного та хромато-мас аналізу.

Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте, поряд із позитивними сторонами дисертаційної роботи, виникли деякі зауваження та запитання:

1. На сторінці 68 при описі конденсації сполуки **2.12** з альдегідами помилково вказаний номер 2.16, схожа помилка є на сторінці 134.
2. У розділі 2 при описі *in silico* досліджень не подано даних усіх програм, які були використані. Натомість ці дані є в розділі 3. Логічно було би дати їх в розділі 2.
3. На сторінці 76 мова йде про оптимальну модель структури інгібітора тирозинкінази EGFR. Незрозуміло на які дані посилається автор.
4. Про описі методик синтезів автор згадує використання тонкошарової хроматографії як методу контролю проходження реакції, проте не наводить систему розчинників та R_f отриманих речовин.
5. У тексті зустрічаються неточності у хімічній номенклатурі, механічні описки.

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

1. На ¹H ЯМР спектрі речовини **2.13** не спостерігається сигналу протона екзоциклічної аміногрупи. Чим Ви можете це пояснити?
2. Речовини **2.7-2.11** та **2.17-2.21** мають хіральный атом в положенні 5 тіазолідинового циклу. Чи спостерігали ви ізомери у ЯМР чи мас-спектрах?

3. Речовини **2.12-2.14** та **2.17-2.19** синтезовані з ароїлакрилових кислот мають кетогрупу біля ароматичного кільця. Чи пробували Ви проводити з нею якісь перетворення, крім утворення піразолінового циклу?
4. Чи пробували Ви використати для синтезу речовини **2.28** інший розчинник, щоб продукт не був ацильований?

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

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях

За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з яких 1 стаття, що індексуються наукометричною базою Scopus, 5 статей у фахових виданнях України, 6 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Більшість наукових публікацій надруковано із співавторами, але чітко визначений особистий внесок та участь дисертанта.

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

Матеріали і дослідження представлені у дисертації Федусевич О.-М.В., були проаналізовані та підтверджені на відповідність принципам наукової доброчесності. Дослідження не містить академічного плагіату, самоплагіату, а також ознак фабрикації чи фальсифікації даних. Подані матеріали є оригінальним результатом авторської роботи.

Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці

Розроблені Федусевич О.-М.В. підходи до отримання похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагменти у молекулах, відкривають широкі можливості для їхнього практичного застосування в наукових установах, які займаються синтезом біологічно активних сполук. Представлена концепція, що охоплює етапи планування, проектування, побудови алгоритму та пошуку

перспективних біологічно активних речовин, може стати корисним інструментом у роботі дослідницьких груп.

Висновок

Аналіз дисертаційного дослідження Федусевич Ольги-Марії Володимирівни «Синтез та біологічна активність похідних тіазолу та 4-тіазолідинону з азольними фрагментами у молекулах», а також наукових публікацій за цією тематикою дозволяє зробити висновок, що робота є актуальною та має важливе значення для розвитку фармацевтичної галузі України. Дисертаційна робота є самостійним і завершеним науковим дослідженням, що вирізняється новизною та практичною цінністю, а також повністю відповідає визначеним цілям і завданням. Дисертаційна робота 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 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.

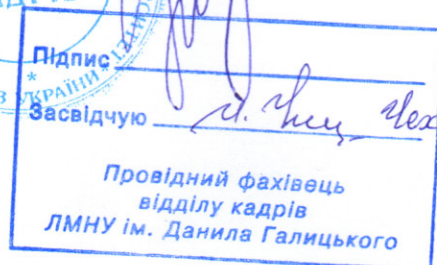
Рецензент

доцент кафедри фармацевтичної,
органічної і біоорганічної хімії

Львівського національного медичного
університету

імені Данила Галицького,

к.фарм.н, доцент



Іванна СУБТЕЛЬНА