

ВІДГУК

офіційного опонента кандидата фармацевтичних наук, доцента кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету Шабельника Костянтина Петровича на дисертаційну роботу аспіранта кафедри фармацевтичної, органічної та біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького Гойдика Михайла Володимировича на тему «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних», що представлена до спеціалізованої вченої ради ДФ35.600.146 створеної згідно до наказу ректора Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького № 20/з від 29.01.2026 року на підставі рішення Вченої ради ДНП «ЛНМУ імені Данила Галицького» № 1-ВР від 28.01.2026 року з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Актуальність обраної теми дисертації.

Сучасна медична хімія зосереджена на пошуку інноваційних молекулярних каркасів із високою селективністю, ефективністю та мінімальними побічними ефектами, що є особливо актуальним в умовах зростання резистентності до лікарських засобів і поширення соціально значущих захворювань.

Конденсовані гетероциклічні системи, які поєднують фрагменти хромену, тіопірану та тіазолу, привертають увагу завдяки наявності кількох фармакофорних центрів у межах одного поліциклічного каркасу. Таке поєднання забезпечує формування просторово жорстких структур із прогнозованими конформаційними властивостями, що сприяє ефективній взаємодії з біологічними мішенями.

Актуальним є застосування раціональних синтетичних стратегій для швидкого формування складних конденсованих систем. Доміно-реакція Кнью-венагеля-гетеро-Дільса-Альдера відповідає принципам сучасної органічної та медичної хімії, забезпечуючи стереоселективне утворення гетероциклів за м'яких умов із мінімізацією кількості стадій, реагентів і часу синтезу, що узгоджується з концепцією «зеленої хімії». Реакція Кнью-венагеля формує активовані алкенові інтермедіати, які в умовах гетеро-Дільса-Альдера дозволяють цілеспрямовано конструювати тіопіранотіазольний фрагмент у складі хроменового каркасу та варіювати замісники в 3-положенні для модифікації фізико-хімічних і біологічних властивостей сполук.

Важливою складовою є використання підходів раціонального дизайну лікарських засобів. Застосування *in silico* прогнозування, молекулярного докіngu та оцінки ADME/ПК-параметрів дає змогу оптимізувати структуру сполук ще до їх синтезу, підвищуючи ймовірність отримання молекул із заданим профілем біологічної активності та прийнятними фармакокінетичними параметрами.

Отже, дослідження, спрямоване на розробку методів синтезу нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених із використанням доміно-реакції Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера та підходів раціонального дизайну, є науково обґрунтованим, сучасним і практично значущим.

Прикладом такого дослідження є представлена дисертаційна робота Гойдика Михайла Володимировича, що присвячена синтезу та дослідженню біологічної активності нових тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних із використанням доміно-реакцій, і є цінним внеском у розвиток органічної та медичної хімії.

Дана 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).

Наукова новизна результатів дослідження та їх практичне значення.

Ідея використання доміно-реакцій типу Кньюенагеля-гетеро-Дільса-Альдера для одержання конденсованих структур що поєднують тіопірано[2,3-*d*]тіазоловий та хромоновий фрагменти як інструменту конструювання нових біологічно активних молекул принципово не є новою. Водночас можливості цього наукового напрямку аж ніяк не можна вважати повністю реалізованими, адже поєднання зазначених гетероциклічних фрагментів у межах однієї молекули відкриває практично необмежені варіанти структурного конструювання та подальшої модифікації створених молекулярних гібридів. Крім того, суттєвим є й широкий спектр потенційних напрямів їх біологічної активності.

Автором вперше розроблено та опрацьовано стратегію пошуку біологічно активних сполук з прогнозованою фармакологічною дією серед тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних в структурі яких поєднуються різні фармакофорні фрагменти, що забезпечило формування нових гібридних молекулярних ансамблів із потенційною мультитаргетною біологічною дією. Серед іншого автором реалізовано ефективну синтетичну стратегію побудови складних конденсованих систем на основі каскадної реакції Кньюенагеля-

гетеро-Дільса-Альдера з подальшою функціоналізацією (N3-алкілювання), що дозволило цілеспрямовано модифікувати будову молекул і розширити хімічне різноманіття досліджуваного класу сполук.

Вперше для тіопірано[2,3-*d*]тіазолів встановлено виражену протисудомну активність, ідентифіковано сполуки-лідери, вираженість дії яких є співставною, або в окремих тестах перевищує ефекти препарату порівняння натрію вальпроату, що свідчить про перспективність даного хімічного класу як джерела потенційних антиконвульсантів. Вперше здійснено поглиблену фармакологічну оцінку сполуки-лідера на шести моделях судомного синдрому, встановлено його ефективність у чотирьох гострих моделях (пікротоксिनній, стрихніній, кофеїній та електрошоковій), що вказує на широту спектра протисудомної дії та можливу участь різних нейромедіаторних механізмів. Для сполук-лідерів встановлено низьку цитотоксичність щодо лімфоцитів периферичної крові людини та клітин ембріонів нирок людини, що підтверджує їх сприятливий профіль безпечності та розширює перспективи для подальшого вивчення.

Вперше методом молекулярного докінгу обґрунтовано механізм протисудомної дії досліджуваних похідних через взаємодію з рецептором GABA_A, встановлено, що сполуки характеризуються високою спорідненістю до бензодіазепінового сайту рецептора з докінг-балами, які перевищують відповідні показники діазепаму та флумазенілу.

Автором синтезовано серію похідних тіопірано[2,3-*d*]тіазолу шляхом каскадної реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера з подальшим N3-алкілюванням та проведено скринінг протипухлинної активності *in vitro* у панелі клітин людини NCI-60, що дозволило ідентифікувати нову активну молекулу яка проявила селективну цитотоксичність щодо клітин OVCAR-4 та значну рістінгібуючу дію проти клітин лейкемії.

Практичну вагомість становлять запропоновані автором методики синтезу, які можуть бути застосовані для одержання нових потенційно біологічно активних сполук. Отримані дані, щодо спектральних характеристик синтезованих речовин мають важливе значення для коректної інтерпретації результатів фізико-хімічних досліджень структурно споріднених молекул. Безперечно прикладну цінність також представляють виявлені автором перспективні біологічно активні субстанції.

Отримані результати розширюють теоретичні уявлення про можливості каскадних доміно-процесів у синтезі поліконденсованих гетероциклічних систем та створюють наукове підґрунтя для розробки нових потенційних лікарських засобів на основі хромено-тіопірано-тіазолового каркасу.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків сформульованих у дисертаційній роботі.

Матеріали дисертаційної роботи повністю узгоджуються з визначеною метою та сформульованими завданнями дослідження. Робота характеризується чіткою та логічною структурою, що базується на всебічному аналізі сучасних літературних і патентних джерел. Отримані результати є переконливими та достовірними, оскільки під час виконання дослідження автором застосовано загальновизнані й актуальні наукові методики та підходи.

Зокрема, чистоту та будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу, серед яких ВЕРХ-МС, спектроскопія ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР. Біологічні дослідження проведено відповідно до усталених методичних підходів, що забезпечило надійність і відтворюваність отриманих даних.

Молекулярний докінг здійснено із застосуванням сучасного програмного забезпечення, а вибір відповідних молекулярних мішеней є обґрунтованим. Для перевірки коректності обраних параметрів і методики докінгових досліджень виконано процедуру повторного докінгу (re-docking) з використанням референтних лігандів. Інтерпретація результатів синтетичних, біологічних і докінгових експериментів є коректною та логічно обґрунтованою.

Висновки дисертаційної роботи мають належне наукове підґрунтя та безпосередньо впливають із отриманих автором експериментальних результатів.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях.

Матеріали дисертаційної роботи повністю викладені в 5 наукових статтях у журналах, які індексуються в бібліографічних базах даних Scopus і Web of Science (2 статті у міжнародних фахових виданнях *Archiv der Pharmazie*, *Scientia Pharmaceutica*, 3 статті у вітчизняних фахових виданнях).

Апробація результатів дисертаційної роботи.

Одержані в рамках виконання дисертаційної роботи результати були в повній мірі представлені науковій спільноті на наукових зібраннях з питань медичної та органічної хімії. Так в матеріалах міжнародних та всеукраїнських конференцій опубліковано 5 тез доповідей. Всі зазначені матеріали у повному обсязі відображають результати досліджень та висновки представлені в роботі.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Представлена дисертація викладена на 190 сторінках друкованого тексту (з яких 112 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, чотирьох розділів (в тому числі одного оглядового розділу і трьох розділів власних досліджень), висновків та списку літературних джерел. Дисертація написана українською мовою у науковому стилі. Серед особливостей структури дисертаційної роботи необхідно відзначити нетипову структуру розділів власних досліджень, а саме представлення даних про синтез, спектральні характеристики та біологічну активність синтезованих сполук в рамках окремого підрозділу дисертації. Робота ілюстрована 30 таблицями та 94 рисунками. Список використаних джерел містить 180 найменувань, більшість з яких англomовні.

У вступі до дисертації наведені дані, що обґрунтовують актуальність проблеми, згідно з якою чітко сформульована мета та конкретизовані завдання, рішення яких в повній мірі забезпечило її досягнення. Структура дисертаційної роботи логічна, вона дозволила розкрити тему в повному обсязі і співмірно з поставленим завданням.

В *першому розділі* (огляд літератури) узагальнено наявну інформацію щодо застосування каскадних реакцій для конструювання релевантних гетероциклічних структур. В рамках розділу 1 автором проаналізовані наявні відомості про особливості формування конденсованих структур що містять індоловий, тіопірановий, тетрагідропірановий фрагменти, особливості синтезу хромено-тіопірано-тіазолів за допомогою доміно-реакції Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера. В окремому підрозділі розділу 1 систематизовано наявні відомості про біологічну активність тіопірано[2,3-*d*]тіазолів.

В *другому розділі автором* описано результати досліджень спрямованих на синтез, встановлення фізико-хімічних характеристик конденсованих хромено-пірано-тіазолів. Встановлено, що оптимальними умовами проведення реакції доміно-Кньовенагеля-гетеро-Дільса-Альдера з використанням 4-тіоксо-2-оксо-тіазолідинону та похідних 2-алілоксибензальдегіду є середовище ацетонітрилу та EDDA. На прикладі синтезу 2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-он автором показано, що заміна ацетонітрилу/EDDA на оцтову кислоту/натрію ацетат не призводить до збільшення виходу продукту реакції. Як ключовий проміжний продукт для подальших хімічних перетворень, спрямованих на побудову конденсованих гетероциклічних систем, потенційно здатних проявляти біологічну активність, автором було отримано 3-(2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл)пропанонітрил шляхом взаємодії вихідної сполуки з акрилонітрилом.

Синтез цільової сполуки 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 було здійснено за двома альтернативними методами, що відрізнялися кількістю стадій та умовами проведення реакцій. Показано, що синтез кінцевого 3-заміщеного похідного шляхом алкілювання тіопірано[2,3-d]тіазол-2-ону в середовищі спиртового розчину КОН 3-хлор-N-(4-хлорофеніл)-пропанамідом є більш раціональним, оскільки характеризується меншою кількістю стадій реакції та економією розчинників в порівнянні з ціаноетилюванням базового каркасу з подальшим рядом хімічних перетворень.

У реакції [4+2]-циклоприєднання гетеродієнів — похідних 5-(2-гідроксibenзиліден)-4-тіоксотіазолідин-2-ону з дієнофілами (похідними акрилового альдегіду та ітаконової кислоти) синтезовано конденсовані сполуки - 2-(10-нітро-2,6-диоксо-3,11b-дигідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-5a(6H)-іл)оцтова кислота та 6-гідрокси-3,5a,6,11b-тетрагідро-2H,5H-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-d]тіазол-2-он.

З метою подальшої модифікації положення 3 тіазолідинового фрагменту було досліджено умови перебігу реакції конденсованих тіопірано[2,3-d]тіазольних систем з похідними феніламідів моноклороцтової кислоти.

Додатково в цьому розділі проведено скринінг протисудомної активності ряду похідних тіопірано[2,3-d]тіазолу. За отриманими результатами було встановлено сполуки, що характеризуються вираженою протисудомною активністю; для них виконано молекулярний докінг із рецептором GABA_A. Для сполуки-лідера додатково проведено розширений скринінг протисудомної дії з використанням шести експериментальних моделей судом. Також проведено аналіз цитотоксичності ряду синтезованих сполук.

Третій розділ присвячено синтезу та дослідженню протипухлинної активності тіопірано-тіазолів та їх заміщених похідних. У межах проведеного дослідження було застосовано результативну стратегію одержання нових тіопірано[2,3-d]тіазолів, що ґрунтується на використанні доміно-послідовності реакцій Кньюенагеля та гетероциклічного варіанта циклоприєднання Дільса-Альдера, що надає можливість синтезувати серію цільових сполук шляхом діастереоселективного двостадійного доміно-перетворення. Так, автором була проведена модифікація базових сполук шляхом N3-алкілювання з метою введення ароматичних бензильних залишків, що може впливати на ліпофільність сполук. З метою оптимізації біодоступності вихідних сполук автором була проведена двостадійна функціоналізація шляхом введення піперидинового фрагмента у положенні 3 тіазолідинового циклу з подальшим отриманням водорозчинної солі із метансульфоною кислотою.

В рамках даного розділу проведено синтез 9-(проп-2-ін-1-ілокси)-2*H*,6*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано-[2,3-*d*]тіазол-2-ону та показано що зміна реакційного середовища (ацетонітрил/EDDA чи оцтова кислота/натрію ацетат) істотно не впливає на вихід продукту. Будова всіх синтезованих сполук доведена комплексом фізико-хімічних методів та не викликає сумнівів. Також даний розділ містить дані про результати дослідження протипухлинної активності синтезованих сполук тіопірано[2,3-*d*]тіазольного ряду.

В *четвертому розділі* представлено результати досліджень спрямованих на отримання 3-заміщених похідних тіопірано-тіазолу та ізотіохромено-тіазолу. Так, автором шляхом алкілювання α -хлороацильними похідними піразолів отримано цільові 3-заміщені тіопірано-тіазоли з різною довжиною алкільного лінкера між тіазолідиновим та піразоліновим фрагментами та встановлені залежності «структура-активність».

З метою оцінки впливу ароматичності та жорсткості молекулярного фрагмента на конформаційні та біологічні властивості досліджуваних сполук, розширення структурного різноманіття похідних тіопірано-тіазолу автором було здійснено синтез ряду сполук, що містять ізотіохроменовий фрагмент. В подальшому досліджена функціоналізація отриманих сполук по 3 та 9 положеннях.

Реакційна здатність N-нуклеофільного центру тіазолідин-2-ону була успішно підтверджена шляхом реакції алкілювання з отриманням 2-(2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл)-N-(3,4,5-триметоксифеніл)ацетаміду. Додатково в розділі 4, окрім детального обговорення даних ^1H та ^{13}C ЯМР-спектроскопії, представлено детальні результати рентгеноструктурного дослідження 2-(2-оксо-5*a*,11*b*-дигідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5] тіопірано[2,3-*d*]тіазол-3(6*H*)-іл)-N-(3,4,5-триметоксифеніл)ацетаміду.

Загальні висновки роботи сформульовано повно та лаконічно, їх зміст повністю відповідає темі дисертаційної роботи.

Загальне враження від дисертаційної роботи є виключно *позитивним*, адже вона є прикладом сучасного вдало спланованого та реалізованого дослідження. В той самий час, при ознайомленні з роботою виникли наступні зауваження, рекомендації та питання:

1. В роботі наявні небагаточисленні типографічні помилки та некоректні фрази (наприклад «типзол» на стор. 58 та 59, «найвижчу» на стор. 131, «апробоаний» на стор. 145; «metod» схема 2.2; на стор. 44 продубльовано абзац зі стор. 43).
2. В переліку скорочень аббревіатура, що відповідає диметилформаміду позначена як ДМФА, в той самий час в тексті дисертації для даної сполуки використовується позначення ДМФ та DMF.

3. В деяких схемах (heat, yield, reflux) умови реакції приведено англійською мовою замість української, що можна вважати незначним недоліком у оформленні.
4. На схемі 2.1 (стор. 56) для сполук **2.2** природа замісника R¹ в бензеновому фрагменті вказана як 8,10-di-Br та 10-Br, що не є коректним.
5. На стор. 122 при обговоренні особливостей протікання реакції помилково вказано номер окисненого продукту **3.8** замість проміжної сполуки **3.7**.
6. В табл. 2.4 (стор. 66) при описі ¹H ЯМР спектру сполуки **2.14** наведено два триплети метиленових фрагментів при 2.88 м.ч. та 3.92 м.ч. без уточнення відповідності.
7. На стор. 33 автор описує реакцію між алкеновмісними хромен-3-карбальдегідами **1.47** та циклічними 1,3-дикетонами **1.48**, в той самий час на схемі 9 під шифром **1.48** приведена лише одна речовина (циклогександіон-1,3).
8. В таблиці 2.6 сполуки розташовані не за порядком що ускладнює сприйняття інформації.
9. На сторінці 118 автор стверджує, що для алкілювання сполуки 2.3b 1-(2-хлоретил)піперидин гідрохлоридом був використаний двократний надлишок гідроксиду калію для нейтралізації зв'язаної хлоридної кислоти, в той самий час в описі методики синтезу (стор. 134) автор зазначає, що було використано 2.9 ммоль калію гідроксиду та 2.9 ммоль гідрохлорид 1-(2-хлоретил)піперидину. Таким чином весь гідроксид калію буде витрачено на нейтралізацію зв'язаної кислоти. Чим обумовлена необхідність додавання подвійної кількості алкілюючого агенту?

Також хотілось би почути відповіді автора дисертації на наступні питання:

1. При зображенні структури сполуки **2.1** (схеми 2.1, 4.4, стор. 56, 145) автором приведено просторове розташування Гідрогенів метиленової групи. Чим це обумовлено?
2. Що автор вкладає в поняття «гетерогенне середовище» при описі реакцій, що перебігають в системі розчинників піридин та вода (стор. 62, 63)?
3. З метою підвищення фармакокінетичного потенціалу автором було отримано водорозчинну сіль 8,10-дибромо-3-(2-(піперидин-1-іл)етил)-3,5a,6,11b-тетрагідро-2*H*,5*H*-хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазол-2-ону **3.5** та досліджено на протипухлинну активність. Чи проводили Ви прогнозування інших видів біологічної активності?

Наведені зауваження та запитання мають характер наукової дискусії та жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи, її актуальність, новизну та практичну цінність.

Відповідність дисертаційної роботи принципам та нормам академічної доброчесності.

В процесі ознайомлення з роботою не було виявлено нецитованих текстових запозичень, як не видозмінених так і модифікованих. В роботі відсутні ознаки фабрикації та фальсифікації даних. Враховуючи зазначене представлена робота повністю відповідає принципам та нормам академічної доброчесності.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження.

Розроблені автором препаративні процедури рекомендуються до використання для синтезу перспективних біологічно активних молекулярних гібридів. Результати вивчення взаємозв'язку «структура - дія» доцільно використати для оптимізації «сполук-лідерів». Одержані в рамках дисертаційного дослідження результати рекомендується впровадити до навчального процесу при викладанні таких дисциплін як органічна хімія, медична хімія, фармацевтична хімія.

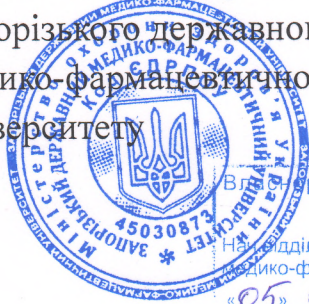
Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам.

Дисертаційна робота Гойдика Михайла Володимировича на тему «Синтез та біологічна активність нових хромено[4',3':4,5]тіопірано[2,3-*d*]тіазолів та їх 3-заміщених похідних», що виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, є завершеною, самостійно виконаною науковою роботою, яка містить нові результати, що є науково обґрунтованими, мають як теоретичне так і практичне значення для фармації та медичної хімії та вирішують науково-практичне завдання по пошуку нових біологічно-активних молекул з метою створення інноваційних лікарських препаратів. За актуальністю теми, обсягом досліджень, науковою новизною та практичним значенням представлена робота відповідає всім вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженому Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 №44, та наказу МОН України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації» а її

автор Гойдик Михайло Володимирович заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 «Фармація» в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»

Офіційний опонент

кандидат фармацевтичних наук,
доцент кафедри фармацевтичної,
органічної та біоорганічної хімії
Запорізького державного
медико-фармацевтичного
університету



Власноручний підпис _____
ПІДТВЕРДЖУЮ
Наділділу кадрів Запорізького державного
медико-фармацевтичного університету
«05» 03 2026 р. Підпис _____

Костянтин ШАБЕЛЬНИК

Prof. K. Shabelnyk