

## ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

завідувача кафедри фізикоїдної хімії Запорізького державного медико-фармацевтичного університету МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора **Каплаушенка Андрія Григоровича** 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 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України, що утворена наказом ректора № 1231-з від 24.04.2024 року для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

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

У сфері медичної хімії похідні фурану зайняли особливе місце. Висока терапевтична ефективність препаратів на основі фурану спонукала науковців до використання фуранового ядра як важливого фармакофора у пошуку нових лікарських засобів. Похідні фурану володіють широким спектром біологічної активності, зокрема для них характерна антимікробна, протизапальна та протипухлинна дії. Слід зазначити, що бактеріальні та грибові інфекції становлять серйозну проблему для охорони здоров'я, що зумовлено швидким виникненням резистентності до наявного арсеналу лікарських засобів. Тому актуальним завданням сьогодення є пошук нових альтернативних терапевтичних засобів. Похідні фурану володіють здатністю впливати на активність таких медіаторів запалення як простагландини та цитокіни і тим самим пригнічувати запальну відповідь. Тому доцільним є пошук нових нестероїдних протизапальних засобів серед сполук з фурановим ядром. Фуранвмісні сполуки здатні перешкоджати процесам у клітині, які мають вирішальне значення для виживання та проліферації ракових клітин, таким як реплікація ДНК, апоптоз та інтенсифікації клітинного циклу, що свідчить про їх перспективи для розробки новітніх і безпечніших протиракових препаратів з ефективнішою цитотоксичністю щодо пухлинних клітин, що є актуальним в онкології.

Наявні функціональні групи в біологічно активних речовин відіграють ключову роль у зв'язуванні ліганду з рецептором. За їх участю відбувається утворення іонного та донорно-акцепторного, а також ковалентного зв'язків. Серед функціональних груп важливе місце займають карбоксамідна та нітрильна групи. Слід відзначити, що для цих функціональних груп відома

велика кількість біоізостерних груп, взаємозаміна яких дозволяє оптимізувати біологічну дію препарату, що створюється, зокрема розширити спектр фармакологічної дії, підвищити її селективність, покращити фармакокінетичний потенціал.

Зважаючи на вищенаведене, беззаперечною є актуальність обраної теми дисертаційної роботи, присвяченої дизайну похідних фуранкарбонових кислот як біологічно активних речовин з протимікробною, протизапальною та протипухлинною активностями з метою створення потенційних лікарських засобів.

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

Дисертаційна робота Матійчук Ю. Е. виконана відповідно до плану НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, державні реєстраційні номери тем: 0116U004500 та 0121U107504, а також фінансованих МОЗ України науково-дослідних робіт у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького за темами: «Спрямований пошук «лікоподібних» молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну» (фундаментальні дослідження), «Дизайн малих синтетичних молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів» (фундаментальні дослідження), відповідні номери державної реєстрації 0121U109330 та 0124U001313.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Розроблено ефективну методологію синтезу комбінаторних бібліотек невідомих раніше амідів фуранкарбонових кислот та 2-азагетарил-3-(5-арилфуран-2-іл)-акрилонітрилів різноманітної будови, структура яких достовірно підтверджена за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу. Авторкою отримано 96 нових органічних сполук, для яких *in vitro* та *in vivo* вперше досліджена біологічна активність та ідентифіковано 17 сполук-«хітів», зокрема 5 сполук з протизапальною, 7 сполук з протипухлинною та 6 сполук з протигрибковою активностями, що за своєю дією перевищують біологічну активність референс-препаратів. Результати проведених *in silico* розрахунків ADME-Tox передбачають, що синтезовані сполуки є перспективними для подальшої оптимізації та поглибленого дослідження їх біологічної активності.

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

Отримані авторкою результати мають теоретичне та практичне значення в області органічної, медичної та фармацевтичної хімії, фармацевтичного аналізу, фармакології, комп'ютерної хімії. В роботі наведені препаративні

методики синтезу ряду біологічно активних речовин, а саме амідів фуранкарбонових кислот, 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрилів, 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилів, 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрілонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)акрілонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрілонітрилу, для яких створено бібліотеку фізико-хімічних і спектральних властивостей, результатів їх фармакологічної дії. Результати біологічного скринінгу похідних фуранкарбонових кислот дали змогу встановити взаємозв'язок «структура-дія», що є цінною інформацією для цілеспрямованого дизайну нових комбінаторних бібліотек, що є вкрай корисними на шляху створення оригінальних лікарських засобів серед вказаного класу сполук.

Найбільш активні речовини, а саме 2-[(2,4-диметил-3-фууроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат, 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід, 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрілонітрил, *N*-(2-метилфеніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фурамід та 4-{[5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіоїл}морфолін можуть бути рекомендованими для подальшого поглибленого вивчення на шляху створення оригінальних лікарських препаратів.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджені в освітні процеси низки вітчизняних ЗВО, де викладаються фармацевтичні дисципліни, а також можуть бути використані при викладанні дисциплін, пов'язаних з дизайном ліків, їхньою біологічною дією.

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

У дисертаційній роботі використовувались загальноприйняті методи органічного синтезу. Структуру, склад та чистоту синтезованих сполук надійно підтверджено елементним аналізом, методами <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопії та тонкошарової хроматографії. З використанням сучасних програм та інтернет-ресурсів проведено комп'ютерне моделювання та віртуальний скринінг, що підтвердило доцільність подальших перспектив дослідження сполук-«хітів». *In vivo* вивчення протизапальної активності на карагеніновій моделі запального набряку лап білих щурів здійснено у співпраці з кафедрою фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Протипухлинну активність досліджено методом високоефективного біологічного скринінгу згідно з міжнародною науковою програмою Національного інституту здоров'я США – DTP (Developmental Therapeutic Program) Національного інституту раку (Бетезда, Меріленд, США). *In vitro* скринінг антимікробної активності проведено у співпраці з CO-ADD

(The Community for Antimicrobial Drug Discovery), що фінансується незалежним міжнародним благодійним фондом Wellcome Trust (Великобританія) та Університетом Квінсленда (Австралія).

Отримані в ході дисертаційного дослідження результати не викликають сумнівів. Наукові положення, висновки і рекомендації, наведені в дисертаційній роботі є обґрунтованими і достовірними. Під час написання дисертації авторка дотримувалась принципів наукової доброчесності. Поставлені в роботі завдання були успішно і повною мірою виконані.

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

Дисертація оформлена згідно з чинним Наказом «Про затвердження вимог до оформлення дисертації», затвердженим МОН України, № 40 від 12.01.2017 (із змінами від 12.07.2019 р.) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Робота викладена державною мовою на 229 сторінках друкованого тексту, з яких обсяг основного тексту – 156 сторінок, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел (234 найменування) і трьох додатків, містить 36 таблиць та 100 рисунків.

У *Вступі* чітко і структуровано викладено обґрунтування вибору теми дослідження, її новизну, методи дослідження, практичне значення одержаних результатів, вказано перелік публікацій за темою дисертації та особистий внесок дисертантки, представлено перелік науково-практичних заходів, де проводилась апробація результатів.

*Перший розділ* дисертаційної роботи присвячений сучасному стану проблеми в дизайні похідних фурану з антимікробною, протипухлинною та протизапальною активностями. Окремо проаналізовано яким чином фурановий цикл та карбоксамідний і нітрильний фрагменти впливають на біологічну активність. Огляд побудований на правильно згрупованому актуальному на даний момент фактичному матеріалі. Наведені дані вказують на перспективність подальших досліджень у цьому напрямку.

*Другий розділ* присвячений синтезу 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-, бензофуран-2-, 5-арилфуран-2- і 5-арил-2-метилфуран-3-карбоксамідів, а також карбокстіоморфолідів 5-арилфурил-2-карбонової кислоти. Для цього використано реакції ацилювання аліфатичних, ароматичних та гетероароматичних амінів. Відповідні карбокстіоморфоліди синтезували за допомогою реакції Вільгеродта-Кіндлера. У цьому ж розділі описано спектральні характеристики синтезованих речовин та методики біологічних досліджень, які використані в дисертаційній роботі. Ідентифіковано сполуки з

високою протизапальною, протипухлинною та протигрибковою дією. Показано, що 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід проявляє як протипухлинну, так і протизапальну дію, що може бути використано для поліфармакологічного та мультитаргентного підходів у дизайні ліків.

Матеріал *третього розділу* стосується цілеспрямованого синтезу комбінаторної бібліотеки похідних 3-фуран-2-іл-2-(тіазол-2-іл)акрилонітрилу, 3-фуран-2-іл-2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)акрилонітрилу та 3-[5-арилфуран-2-іл]-2-(4-оксо-3,4-дигідрохіназолін-2-іл)акрилонітрилу. Слід зазначити, що названі класи сполук у своїй будові містять тіазольний і бензотіазольний, бензімідазольний та хіназолоновий гетероцикли, які вважаються привілейованими структурами в медичній хімії. Для отриманих сполук здійснено скринінг протипухлинної активності. Ідентифіковано 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрил, що є перспективним для подальшої оптимізації.

Синтезу та дослідженню протипухлинної активності сполук з 2-бензотіазолілфурановим фрагментом присвячений *четвертий розділ*. Для цього 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегід був введений в реакції з тіазоліацетонітрилами та ціанацетамідами. Вивчення протипухлинної дії отриманих речовин дозволило ідентифікувати 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил з дією в концентрації, що є на порядок нижчою, ніж у препаратів порівняння.

У *п'ятому розділі* для високоактивних сполук розраховано ADME-Tox параметри з використанням електронних інтернет-ресурсів pkCSM та SwissADME, що дає змогу окреслити вектори подальшої оптимізації цих сполук. На основі прогнозу фармакокінетичних параметрів можна стверджувати, що досліджувані сполуки є перспективними як прототипи в дизайні нових субстанцій з високою біодоступністю та афінністю до відповідного ензиму. Окреслено ризики, пов'язані з мутагенним впливом на клітини, гепато- та кардіотоксичністю.

*Загальні висновки* чітко підсумовують суть отриманих результатів дослідження. Їх інтерпретація відповідає сучасним принципам дизайну нових лікарських засобів.

Проте, варто відзначити зауваження та дискусійні питання щодо винесених на захист результатів наукових досліджень, підходів до їх висвітлення та оформлення дисертаційної роботи:

1. на думку опонента, елементи аналізу літературних джерел, що стосуються біологічної ролі таких азагетероциклів як тіазол і бензотіазол,

імідазол та бензоімідазол, а також хіназолонового гетерилакрилонітрилів, варто було навести в літературному огляді;

2. в ході виконання роботи ідентифіковано 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил **4.4a** як сполуку з доволі потужною протипухлинною активністю, проте деякі параметри даної сполуки не відповідають критеріям біодоступності та Leadlikeness. Які Ви можете запропонувати шляхи подальшої її оптимізації?

3. досліджувані Вами амідні на основі 2-аміно-5-R-бензилтіазольного фрагменту проявили значну протипухлинну і протизапальну активність. Чи не пробували ви здійснити синтез аналогічних амідів на основі 2-алкіл- чи 2-ариламінотіазолів та вивчати їх біологічну активність з метою досягнення більшого біологічного ефекту?

4. чи підтверджують результати Вашої дисертаційної роботи концепцію привілейованих структур як таких, що зумовлюють біологічну активність синтезованих Вами сполук?

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

Результати дисертації викладено у 27 наукових працях, що відповідають темі роботи. Серед них – 10 статей у виданнях, індексованих міжнародною наукометричною базою Scopus, 1 стаття у фаховому виданні України. Матеріали дисертації представлені на різноманітних конференціях, за якими опубліковано 16 тез доповідей. Матеріал, наведений у публікаціях, у повній мірі відображає зміст дисертації та узгоджується з її результатами.

#### **Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів**

Формулювання загальної концепції наукового дослідження, її мети і завдань здійснено дисертанткою під керівництвом проф. Драпак Ірини Володимирівни та доц. Огурцова Володимира Вікторовича. Також, спільно з науковими керівниками та у співпраці з профільними науковцями, з якими були проведені дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук обговорено отримані результати, сформульовані основні положення та висновки роботи. Особисто дисертанткою проведено аналіз і систематизацію літературних даних, виконана синтетична частина роботи, проведена інтерпретація спектральних даних і результатів біологічної активності, здійснено комп'ютерні розрахунки фізико-хімічних та біологічних показників.

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

У результаті детального перегляду та аналізу представлених в дисертаційній роботі результатів було підтверджено відсутність проявів академічного чи наукового плагіату та самоплагіату, а також виявлено відсутність фабрикації чи фальсифікації даних. Подані матеріали вирізняються оригінальністю, підтверджуючи, що вони є результатом авторської праці та вільного творчого доробку.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці**

Розроблені дисертанткою методики синтезу фуранкарбонових кислот та їх похідних, а також методологія планування, дизайн, алгоритм та стратегія запропонованого пошуку біоактивних сполук з успіхом можуть бути застосовані у практичній діяльності наукових шкіл, які займаються створенням активних фармацевтичних інгредієнтів.

### **Висновок**

Дисертаційна робота Матійчук Юлії Едвардівни «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот» є завершеною науковою працею з актуальною темою, значним обсягом проведених досліджень, науковою новизною, беззаперечною практичною цінністю, чітким ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків. Результати дисертаційного дослідження не містять ознак плагіату та повною мірою викладені в опублікованих наукових працях.

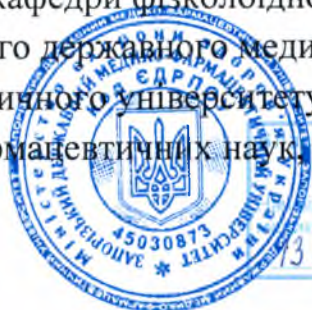
Зважаючи на актуальність, науково-практичну значимість, новизну, об'єм та рівень досліджень дисертаційна робота «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот» повністю відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12.01.2022 р. № 44 із змінами і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її авторка Матійчук Юлія Едвардівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

### **Офіційний опонент**

Завідувач кафедри фізикоїдної хімії

Запорізького державного медико-фармацевтичного університету,

доктор фармацевтичних наук, професор



ПІДТВЕРДЖУЮ

Директору кафедри Запорізького державного медико-фармацевтичного університету

13.05.2024 р. Підпис: *AM*

Андрій КАПЛАУШЕНКО

*Каплаушенко В.С.*