

ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри загальної хімії
Національного фармацевтичного університету МОЗ України,
доктора фармацевтичних наук, професора Колісника Сергія Вікторовича
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
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 теми.

З найбільш відомих і широко застосовуваних лікарських засобів понад 80% є гетероциклічними сполуками. Важливе місце серед них займають похідні фурану. Завдяки значному біологічному потенціалу природні та синтетичні похідні фурану використовуються як діючі речовини в антимікробних, антиоксидантних, протизапальних, гіпоглікемічних, знеболювальних, протипухлинних, протигрибкових та жарознижуючих лікарських засобах. На біологічну активність похідних фурану суттєво впливають наявні функціональні групи, що визначають спектр фармакологічної дії, модулюють її вибірковість та фармакокінетичні властивості потенційних лікарських засобів. Органічні кислоти і зокрема їх похідні – амідни та нітрили – найпоширеніший клас діючої речовини у фармацевтичних препаратах. Для цих функціональних груп є широкі можливості здійснення біоізостерних перетворень, що важливо при дизайні комбінаторних бібліотек сполук та оптимізації сполуки-лідера.

Терапевтичний профіль фуранвмісних сполук привертає увагу дослідників як скафолд для розробки нових фармакологічних агентів з протипухлинною та протимікробною дією. Незважаючи на значні успіхи в створенні лікарських засобів зазначеного профілю дії, проблеми в лікуванні онкологічних та інфекційних хвороб досі остаточно не вирішені. Багато видів ракових захворювань є невиліковні, наявні протипухлинні препарати володіють значною кількістю побічних токсичних ефектів, наслідки яких потрібно

усувати за допомогою інших лікарських засобів. Також відзначається, що поява мультирезистентних штамів патогенних бактерій нівелює ефективне використання наявного на фармацевтичному ринку арсеналу протимікробних засобів. Невирішеною проблемою є також лікування запальних процесів. Більшість нестероїдних протизапальних засобів викликають різноманітні негативні ефекти, які згідно оприлюднених даних сягають до 40 % при лікуванні хворих з використанням фармакотерапевтичних засобів. Тому пошук нових ефективних та безпечних лікарських засобів з протипухлинною, антимікробною та протизапальною активностями є актуальним завданням сьогодення. Перспективним у вирішенні вищезазначених проблем є дизайн похідних фуранкарбонових кислот як потенційно біологічно активних речовин.

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

Дисертаційна робота Матійчук Ю.Е. є фрагментом комплексної НДР Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, № держреєстрації: 0116U004500 та 0121U107504.

Деякі матеріали дисертації також увійшли в НДР «Спрямований пошук "лікоподібних" молекул серед нових азолів із застосуванням стратегії *in silico* дизайну» (фундаментальні дослідження) № 0121U109330, фінансовану МОЗ України і виконану у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького, дисертантка – відповідальний виконавець зазначеної теми.

Також частково матеріали дисертації входять у НДР, фінансовану МОЗ України, «Дизайн малих синтетичних молекул на основі 5-бензил-2-амінотіазольного скафолду як потенційних біологічно активних агентів» (фундаментальні дослідження), № держреєстрації 0124U001313, яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького.

Наукова новизна одержаних результатів.

Здійснено синтез комбінаторних бібліотек амідів фуранкарбонових кислот, 2-азоліл-3-фуран-2-ілакрілонітрилів, 3-фуран-2-іл-2-(4-оксо-3,4-дигідрокіназолін-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-дигідрокіназолін-2-іл)акрилонітрилу. У результаті проведених експериментів отримано 96 нових сполук.

Для усіх синтезованих речовин досліджено біологічну активність та ідентифіковано 17 високоактивних сполук протипухлинної, протимікробної та протизапальної дії. Встановлено певні залежності між хімічною структурою і біологічною дією цих речовин.

Ідентифіковано 2-[(2,4-диметил-3-фууроїл)аміно]-4,5-диметоксибензоат та 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід як сполуки-лідери з протизапальною активністю, що перевищує дію відомого препарату порівняння ібупрофену. Зазначений 2,5-диметил-*N*-[5-(4-хлоробензил)-1,3-тіазол-2-іл]фуран-3-карбоксамід крім протизапальної проявляє також і значну протипухлинну дію, що актуально для поліфармакологічного та мультитаргентного підходів у дизайні ліків.

Встановлено, що *N*-[5-(арилметил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміди є перспективним класом сполук з високою протипухлинною дією, зокрема найвища інгібуюча активність ($GI_{50} < 10 \text{ мкМ}$) щодо всіх тестованих 58 ліній пухлинних клітин людини спостерігалася для *N*-[5-(3-метилбензил)-1,3-тіазол-2-іл]-1-бензофуран-2-карбоксаміду.

Серед акрилонітрilів ідентифіковано 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]-акрилонітрil з високою цитотоксичністю, значно переважаючою дію 5-фторурацилу та співмірною з активністю цисплатину, куркуміну і гефітінібу. Також ідентифіковано 3-(5-бензотіазол-2-іл)фуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрil, що проявляє протипухлинну дію в наномолярних концентраціях з суттєвим цитотоксичним впливом на клітинні лінії лейкемії.

Вивчення протимікробної активності синтезованих амідів та тіоамідів фуранкарбонових кислот дозволило виокремити ефективні протигрибкові агенти щодо штаму *Cryptococcus neoformans* ATCC 208821, найактивніші серед яких були *N*-(2-метилфеніл)-5-[2-(трифторметил)феніл]-2-фурамід та 4-{[5-(4-ізопропілфеніл)-2-фурил]карбонотіоїл}морфолін.

Практичне значення одержаних результатів.

Результати дослідження актуальні для впровадження у науково-дослідну роботу з метою розширення та вдосконалення синтетичних методів, оптимізації пошуку потенційно активних нових речовин, зокрема похідних фуранкарбонових кислот.

Дисертаційна робота вносить цінний вклад для подальших досліджень у сфері розробки потенційних лікарських засобів, що важливо для розвитку сучасної фармацевтичної науки.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.

Сформульовані у дисертаційній роботі наукові положення, висновки і рекомендації є добре структурованими, достатньо обґрунтованими і достовірними. Використано загальноприйняті методи рідкофазового органічного синтезу, для доведення будови та чистоти синтезованих речовин – сучасні надійні фізико-хімічні методи аналізу. Фармакологічні дослідження з використанням загальноприйнятих підходів до встановлення біологічної активності синтезованих сполук проведено у співпраці з кафедрою фармакології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, а також з Національним інститутом раку США та спільнотою The Community for Antimicrobial Drug Discovery, що фінансується Wellcome Trust (Великобританія) та The University of Queensland (Австралія). З метою визначення подальших перспектив дослідження сполук-хітів використано методи комп'ютерного моделювання біологічної активності.

Отримані в ході дисертаційного дослідження результати не викликають сумнівів. Текст дисертації є оригінальним та не порушує принципів академічної доброчесності. Елементи фальсифікації чи фабрикації в дисертаційній роботі відсутні.

Повнота викладення основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 27 наукових праць. Зокрема, серед них слід відзначити 10 статей у журналах, що індексуються

наукометричною базою Scopus, 1 статтю у фаховому виданні України. Матеріали дисертації представлені на різноманітних конференціях, за якими опубліковано 16 тез доповідей.

Оцінка змісту, оформлення та обсягу дисертації.

Робота викладена на 229 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних скорочень, вступу, п'яти розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та трьох додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 156 сторінок друкованого тексту. Робота проілюстрована 36 таблицями та 100 рисунками.

Стисло інформацію про основні результати проведеного дослідження описано в *анотації* українською та англійською мовами.

Вступ містить усі необхідні структурні елементи, охарактеризовано актуальність обраного напрямку досліджень, чітко сформульовано мету і завдання, зазначено об'єкт та предмет дослідження, вказано новизну і практичне значення одержаних результатів.

У *розділі 1 (огляд літератури)* представлено аналіз актуальної наукової інформації. В ньому чітко окреслено сучасний стан проблеми дизайну нових лікарських засобів на основі похідних фуранкарбонових кислот. Показано доцільність та окреслено перспективи використання фуранових сполук, а також проаналізовано небезпеки, які можуть виникнути у цьому процесі. Окрема увага приділена ролі амідної та нітрильних груп як одних з найперспективніших у дизайні ліків.

Результати експериментальних досліджень та їх обговорення, а також методи хімічних і біологічних експериментів описано у *розділах 2-4*.

Розділ 2 присвячений синтезу амідів 2,4- та 2,5-диметилфуран-3-, бензофуран-2-, 5-арилфуран-2- та 5-арил-2-метилфуран-3-карбонових кислот. Для отриманих сполук описано *in vivo* протизапальну активність, *in vitro* протипухлинну, антибактеріальну та протигрибкову активності. Знайдено низку високоактивних сполук-хітів з зазначеним спектром дії. У випадку дослідження протизапальної активності проведено *in silico* докінгові дослідження і відмічено їх кореляцію з даними біологічного експерименту.

У **розділі 3** описано синтез та протипухлинну активність похідних 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-дигідрохіназолін-2-іл)-акрилонітрилів. Їх отримували реакцією Кневенагеля альдегідів фуранового ряду з гетерилацетонітрилами. У **розділі 4** описано синтез і протипухлинну активність нітрилів та естерів, отриманих на основі 5-бензотіазол-2-ілфуран-2-карбальдегіду. Ідентифіковано 2-(1*H*-бензімідазол-2-іл)-3-[5-(4-хлорофеніл)фуран-2-іл]акрилонітрил та 3-(5-бензотіазол-2-ілфуран-2-іл)-2-(4-фенілтіазол-2-іл)акрилонітрил з високою протипухлинною активністю. Зокрема, для вищезгаданого похідного бензотіазолілфурану середнє значення діючої концентрації становить $MG-MID = 0.69$ мкМ, що є на порядок нижчою, ніж у препаратів порівняння (5-фторурацилу, цисплатину і куркуміну).

Окремо слід відзначити, що усі використані синтетичні методи прості у виконанні, не потребують особливих умов проведення. Необхідні для цього реактиви є комерційно доступні або можуть бути легко отримані з таких.

Дисертанткою також проаналізовано перспективи подальших досліджень сполук-хітів у **розділі 5**. Для цього були використані сучасні інноваційні інтернет ресурси pkCSM і SwissADME. Детально здійснено прогноз біодоступності та ймовірності виникнення токсичності, пов'язаних з функціонуванням ферментів, залучених у метаболізмі ксенобіотиків. Здійснено прогноз різноманітних видів токсичності на моделях, що відображають гепатотоксичність, кардіотоксичність, здатність викликати процеси сенсibilізації (причина виникнення різноманітних дерматитів), мутагенність і як наслідок канцерогенність. Отримані дані дають підстави стверджувати, що досліджувані сполуки-хіти будуть володіти високою біодоступністю при різноманітних способах введення та, як правило, низькій ймовірності вияву токсичності. Ці *in silico* результати стануть підґрунтям для подальшого цілеспрямованого дизайну лікарських засобів серед похідних фуранкарбонових кислот.

Усі розділи викладені в логічній послідовності і завершуються конкретними висновками, які висвітлюють основні отримані дисертанткою результати.

Загальні висновки чітко сформульовані, ґрунтуються на одержаних експериментальних даних та їхньому теоретичному обґрунтуванню і відповідають поставленим меті та завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел містить 234 найменування, оформлений належним чином за порядком згадування джерел у тексті.

Дисертація оформлена згідно з діючими вимогами Наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р. (зі змінами) «Про затвердження вимог до оформлення дисертації».

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації.

Загальна оцінка дисертаційної роботи є позитивною, однак виникли окремі зауваження:

1. Для деяких проміжних сполук (5-арил-фуран-2-карбонові кислоти та їх хлорангідриди, 5-арилфурфуколи), які використовувались під час синтетичних перетворень, не наведено фізико-хімічні характеристики, що підтверджували б будову цих речовин.
2. У дисертаційній роботі присутні невдало сформовані вирази, орфографічні та пунктуаційні помилки.

Крім того, у процесі рецензування дисертаційної роботи виникли запитання:

1. У дисертаційній роботі Ви стверджуєте, що вільне обертання навколо C(O)-N зв'язку амідної групи неможливе. В той же ж час Ви на рисунку 1.12 наводите два ізомери, які демонструють факт такого обертання. Як Ви це поясните?
2. Ваша дисертаційна робота присвячена дослідженню похідних фуранкарбонових кислот. Чи досліджували Ви такі похідні, як естери цих кислот?

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

У результаті аналізу представлених матеріалів було підтверджено відсутність проявів академічного плагіату та самоплагіату, фабрикації, фальсифікації даних.

Висновок.

Дисертаційна робота Матійчук Юлії Едвардівни «Синтез та біологічна активність похідних фуранкарбонових кислот» є завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю теми, обсягом проведених досліджень, науковою новизною, практичною цінністю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків, повнотою викладення основних її положень в опублікованих працях 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 і доповненнями № 341 від 21.03.2022 р., № 502 від 19.05.2023 р., а її автор 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 загальної хімії
Національного фармацевтичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор

Сергій КОЛІСНИК

Підпис проф. Сергія КОЛІСНИКА підтверджую.
Начальник відділу кадрів Національного
фармацевтичного університету



Орина ПРИСІЧ