

ВІДГУК

офіційного опонента **Походила Назарія Тарасовича**

на дисертаційну роботу **Кришишин-Дилевич Анни Петрівни**

“4-Тіазолідинони та спорідені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул”,

подану на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

Актуальність вибраної теми. Нагальною проблемою сучасного процесу відкриття ліків є вибір концепції, в рамках якої буде здійснюватися відбір первинного скринінгового матеріалу. Попри значний успіх низки новітніх концепцій, однозначного і надійного підходу, який би гарантував швидке виведення на ринок нового препарату, на жаль, поки що не існує. Ті чи інші розробки активних сполук в межах цілеорієнтованих концепцій, незважаючи на ефективність в *in silico* чи навіть *in vitro* моделях, часто обмежуються можливостями органічного синтезу або демонструють низьку ефективність в *in vivo* експериментах. Крім того, пандемія COVID-19 наглядно засвідчила, що, окрім вже згаданих недоліків таких концепцій, фактор часу є не менш важливим, а іноді навіть критичним в умовах спалаху захворювання. Водночас, це вплинуло на погляди світової наукової спільноти на старші, перевірені часом концепції. До таких можна віднести концепцію «привілейованих скефолдів», в рамках якої виконане представлене дисертаційне дослідження. Хоча сама стратегія не позбавлена недоліків, все ж дозволяє доволі швидко віднайти сполуки-лідери, що надзвичайно актуально в даних умовах. Не менш вдалим та актуальним є вибрані у рамках цієї концепції базові скефолди – 4-тіазолідинони. Слід відзначити, що лише за останні 5 років опубліковано понад 100 робіт із синтезу представників цього класу та відкриття їх біологічних властивостей. Це промовисто свідчить про актуальність обраної тематики.

Мета і конкретні завдання дисертаційної роботи сформовані відповідно до актуальності та є науково обґрунтованими. Робота представлена в руслі наукової тематики кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є складовою комплексної науково-дослідної роботи цієї кафедри.

Наукова новизна дослідження та отриманих результатів. Отримані здобувачем результати, наведені у анотації, вступній частині та висновках дисертації, відповідають критеріям новизни в області фармацевтичної хімії. Наукова новизна дослідження базується на фундаментальних результатах, отриманих при комплексному дослідженні похідних 4-тіазолідинонів, що об'єднує методи дизайну, синтезу на вивчення фармакологічної дії.

Найвагомішими результатами роботи є:

- запропонована математична модель для прогнозування протипухлинної дії тiazолідинонів щодо різних ліній раку на основі встановленої їх протитрипаносомної активності та ряду дескрипторів;
- розроблені зручні методики одержання та оптимізації похідних 5-іліденроданін-3-карбонових кислот, 3-(1-арилпіролідін-2,5-діон)-роданінів, 2-ціано-2-(4-оксо-3-фенілтіазолідін-2-іліден)-*N*-арил-ацетамідів, 1*H*-індол-3-іл-/імідазо[2,1-*b*][1,3,4]тіадіазол-5-іл-метиленгідразоно-тіазолідін-4-онів та -тіазолів;
- одержані нові *N*-заміщені похідні ізотіохроменотіазолів – 9-арил(гетерил)-3,7-дитіа-5-азатетрацикло[9.2.1.0₂,10.0₄,8]тетрадецен-4(8)-онів-6;
- розроблені на основі 3-форміл-1*H*-індол-2-карбоксилатів шляхи синтезу 1-оксо-1,9-дигідро-2-тіа-9-азафлуорен-3-карбонових кислот рециклізації проміжних 3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідін-5-іліденметилен)-1*H*-індол-карбонових кислот та тетрациклічних похідних 1-тіоксо-9,10а-дигідропіроло[3,4-*b*]карбазол-3,10-діонів реакцією з тіогідантоїном;
- результати оцінки на протитрипаносому, антилейшманіозну і протипухлинну активності для понад 300 синтезованих сполук;
- нові QSAR-моделі, що описують антитрипаносому активність та володіють хорошою прогностичною здатністю;
- підтверджена селективність протипухлинної дії сполук-хітів (2-[(2-феніл-1*H*-індол-3-ілметилен)-гідразоно]-тіазолідін-4-ону та його 5-метилпохідного, метилового естеру 5-флюоро-3-(4-оксо-2-тіоксотіазолідін-5-іліденметил)-1*H*-індол-2-карбонової кислоти, метил 5-флюоро-3-[(2-(4-гідроксіаніліно)-4-оксотіазол-5-іліден)метил]-1*H*-індол-2-карбоксилату та 4-[3-(5-бромо-2-гідроксифеніл)-5-феніл-3,4-дигідропіразол-2-іл]-5*H*-тіазол-2-ону у субмікромолярних концентраціях, та для двох сполук запропоновані клітинні механізми їх дії;
- знайдені похідні 5-амінометиліден-роданін-3-пропанової кислоти, 2-(5-іліден-4-оксо-2-тіоксотіазолідін-3-іл)-сукцинімідів та 5-амінометиліден-2-іліден-3-феніл-4-тіазолідину, що мають високу протигрибкову (*Candida albicans*) та протимікробну (*Staphylococcus aureus*) дію.

Ступінь обґрунтованості наукових результатів, положень і висновків, їх достовірність. Експериментальні розділи дисертації (Розділи 2-7), в яких описані способи дизайну, відбору та синтезу сполук, методи доказу їх будови та дослідження їх біологічної активності, а також анотація і висновки сформульовані на їх основі, доведені комплексним фізико-хімічним дослідженням (¹H, ¹³C ЯМР, УФ та ІЧ-спектроскопія, мас-спектрометрія, хроматографія, рентгеноструктурний аналіз) та методами клітинної біології. Наведені схеми реакцій у достатній мірі

виважені, коректні та достовірні. Математичні моделі є статистично обґрунтованими.

Практична цінність роботи. Отримані результати роботи є важливими як у науковому, так і практичному аспектах. Запропоновані методи синтезу нових ансамблів гетероциклів та поліциклічних сполук на основі 4-тіазолідинону мають цінність для органічної хімії, що полягає у розвитку її синтетичного інструментарію, а також у виявленні нових скефолдів для відкриття ліків. Дані оцінки протипаразитарної та протипухлинної активності синтезованих сполук є важливими для дизайну нових фармакологічних молекул та створення на їх основі лікарських препаратів. Відкрита кореляція протилейшманіозної дії тіазолідинон/тіазол-індол/імідазотіадіазольних гібридних молекул щодо *Leishmania major* (штам Friedlin V1) із їх протитрипаносомною та протималярійною активностями є основою для створення нової скринінгової моделі. Знайдений зв'язок між структурними особливостями та протипухлинною активністю 4-тіазолідинонів є цінним для дослідження механізмів реалізації антипроліферативної дії та створення QSAR-моделей для удосконалення *in silico* методів відбору та прогнозування. Створені QSAR-моделі для прогнозування протитрипаносомної дії.

Загальні відомості про структуру дисертації та аналіз її змісту. Дисертаційна робота **Крицишин-Дилевич А.П.** викладена на 650 сторінках тексту і складається з анотації, вступу, огляду літератури, восьми розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел, який містить 479 найменувань, з них 455 іноземних, та 5 додатків (окремою частиною). Обсяг основного тексту становить 290 сторінок. Робота проілюстрована 49 схемами, 69 рисунками та 74 таблицями.

У **першому розділі** дисертації, який присвячений аналізу наукової літератури за тематикою дослідження, проаналізовано 259 наукових робіт, узагальнено сучасні підходи у дизайні лікарських засобів та особливості терапії трипаносомозів, лейшманіозів і малярії. Розглянуто стратегію перепрофілювання в розробці лікоподібних молекул як антипроліферативних агентів із подвійною протипаразитарною та/чи протипухлинною активностями. Загалом, **перший розділ** дисертації має аналітичний характер і обґрунтовує мету та завдання дисертаційного дослідження.

У **другому розділі** детально описано фізико-хімічні методи, використані для доведення структури, індивідуальності та чистоти синтезованих сполук; методологію *in silico* досліджень, методики оцінки біологічних властивостей та вивчення клітинних механізмів їх дії.

У **третьому розділі** представлено схему дослідження та побудовано математичну модель прогнозування протипухлинної дії сполук на основі протипаразитарної дії, розроблену методом множинної регресії, що включає

встановлення кореляції протипаразитарна-протипухлинна активність тiazолідинонів із подвійною дією.

Розділи четвертий-сьомий схожі за структурою, та відрізняються класами досліджуваних сполук (четвертий розділ – 5-єнамін-4-тіазолідинонів та 5-іліден-4-тіазолідинон-3-алканкарбонових кислот, п'ятий – тіазолідинон/тіазол-індольних гібридних молекул, шостий – конденсованих похідних тіазолідинону та інших поліциклічних гетероциклів, сьомий – гібридних молекул, що вміщують індольний цикл, 2-тіоксо-4-тіазолідон, 4-тіоксо-2-тіазолідон, 3,5-діарилпіразол та тіопіранотіазольну систему). У розділах представлено дизайн скефолдів, схеми синтезу сполук, їх обговорення, методики одержання та описи фізико-хімічних властивостей, дані методів встановлення їх будови та чистоти. Наведено та обговорено результати вивчення їх фармакологічних властивостей, зокрема протипаразитарної і протипухлинної дії.

У **восьмому розділі** представлено розроблені QSAR - та фармакофорні моделі для прогнозування протипаразитарної активності різноманітних тіазолідинонів та результати поглибленого дослідження механізмів дії виявлених сполук-хітів.

До усіх розділів сформульовано висновки і зазначено відповідні публікації автора.

Автореферат та опубліковані праці у повному об'ємі охоплюють змістовну частину дисертаційної роботи.

Зауваження та загальна оцінка роботи. Загалом, дисертаційна робота **Крицишин-Дилевич А.П.** є завершеним у межах поставлених завдань фундаментальним науковим дослідженням із вираженим практичним застосуванням, яке позбавлене суттєвих хиб та принципових недоліків. Разом із тим, при детальному ознайомленні із викладеним дисертаційним матеріалом виникла низка зауважень:

1. При формуванні положень новизни варто дотримуватись лаконічності та уникати настільки деталізованих описів робіт, роблячи акцент на тих результатах, що є ключовими і матимуть розвиток на наступних етапах створення лікарського засобу.
2. На стр. 174 автор вірно відмітила, що 5-ентіазолідинони відносять до підструктурних фільтрів PAINS, однак зробила доволі неоднозначний висновок, що їх застосування є часто невиправданим в *in vitro* дослідженнях на культурах клітин чи паразитах. У даному випадку слід зауважити, що використання цих фільтрів має рекомендаційний характер і стосується більше проекту з створення лікарських засобів в цілому (наборі біологічних тестів), ніж окремої біологічної моделі.
3. У випадку реакцій 2-тіоксо-4-тіазолідинон-3-алканмонокарбонових кислот **4.2**, **4.3** та 2-(4-оксо-2-тіоксотіазолідин-3-іл)бутандикарбонової кислоти **4.6** з

етилортоформіатом (Схема 1.12) утворюються суміші сполук, проте в роботі не вказано, як здійснювалося її розділення та чому не проведено оптимізацію умов реакцій для ціленаправленого синтезу сполук.

4. В авторефераті та дисертаційній роботі наведено спробу синтезу 1-оксо-1,6-дигідротієпіно[5,4,3-*cd*]індол-3-карбонових кислот **6.X1**, **6.X2**, хоча здійснені автором квантово-хімічні розрахунки енергії тієпінового циклу і геометрія вихідних сполук не сприяють його утворенню. У зв'язку з цим виникає запитання, чим саме в рамках поставлених завдань був цінний цей фрагмент і чому у спробах його синтезу не використовували інертне середовище для уникнення утворення дисульфідів **6.68** та **6.69**.
5. В описі спектрів ЯМР для низки сполук не вказано значень константи спіно-спінової взаємодії, є також деякі неточності у присвоєнні сигналів C^{13} .
6. При описі COMPARE аналізу відсутня інтерпретація меж граничних значень коефіцієнта кореляції Пірсона.
7. Присутні дрібні неточності та помилки друкарського набору, для прикладу: «нітроген-вмісних» (стр. 76), в структурних формула $Spd A$ (Схема 1.12), DSM265, PA21A091 (Рис 1.4.), на Рис. 3.4., сполук **5.1-5.10**, **5.18-5.26** (Таблиця 5.1), які не впливають на сприйняття матеріалу.

Висновок про відповідність дисертації умовам положення. Зазначені зауваження не впливають на високу оцінку роботи в цілому і не применшують її наукового рівня. Вважаю, що за актуальністю та новизною отриманих результатів, їх практичним значенням дисертаційна робота **Крицишин-Дилевич Анни Петрівни «4-Тіазолідинони та спорідені гетероцикли в дизайні протипаразитарних та протипухлинних агентів як поліфармакологічних лікоподібних молекул»** повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій, викладених у «Порядку присудження наукових ступенів» (Постанова Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 року № 567 зі змінами) та регламентуючим документам МОН України, а її автор - **Крицишин-Дилевич Анна Петрівна** заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – «фармацевтична хімія та фармакогнозія».

Офіційний опонент:

Провідний науковий співробітник

кафедри органічної хімії

Львівського національного університету

імені Івана Франка,

доктор хімічних наук, старший дослідник

Н.Т. Походило

Підпис Н.Т. Походила засвідчую:

Вчений секретар Львівського національного

університету імені Івана Франка, доцент

О.С. Грабовецька

