

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора фармацевтичних наук, професора Демченко Анатолія Михайловича на дисертаційну роботу Сулейман Маргарити Мохеддіівни на тему: «Синтез, фізико-хімічні, фармакологічні властивості 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантраїлових кислот та їх похідних», представлена для офіційного захисту в спеціалізовану Вчену раду Д 64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю

15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія

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

Актуальним напрямком сучасної фармацевтичної науки є пошук нових синтетичних сполук, які мають комбіновану протизапальну, анальгетичну, антибактеріальну та протигрибкову активність.

Нові похідні 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантраїлових кислот, що мають у своєму складі залишки дикарбонових кислот, D-глюкозамін та інші угруповання аліфатичної, ароматичної, гетероциклічної структури, є перспективними для пошуку біологічно активних речовин з широким спектром фармакологічної дії. Дисертаційна робота Сулейман М.М. присвячена розробці методів синтезу 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної та N-фенілантраїлових кислот, дослідженню фізико-хімічних, фармакологічних властивостей синтезованих сполук, встановленню кількісних закономірностей зв'язку «структура-активність» синтезованих похідних N-фенілантраїлової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів (QSAR-аналіз) та проведенню *in silico* досліджень молекулярних механізмів протизапальної та анальгетичної дії похідних N-фенілантраїлової кислоти методом гнучкого молекулярного докінгу.

Дисертаційна робота виконана у відповідності з планом проблемної комісії «Фармація» МОЗ та АМН України і є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (номер державної реєстрації 0103U000475, термін дії 2003-2013 р.р.), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (номер державної реєстрації 0114U000943, термін дії 2014-2019 р.р.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

При проведенні синтетичних досліджень автором використовуються фізико-хімічні методи: ІЧ-, ПМР-спектроскопія, хроматографія в тонкому шарі сорбенту, елементний аналіз, що підтверджують будову синтезованих речовин.

Фармакологічні дослідження синтезованих сполук проведені з використанням загальноприйнятих методик *in vivo* та *in vitro*.

Величини молекулярних дескрипторів сполук були згенеровані програмою E-DRAGON. На основі розрахованих дескрипторів та параметрів активності проведений QSAR аналіз. Побудовані математичні моделі характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю. Процедура віртуального скринінгу було здійснено з використанням програмного пакету Molecular Operating Environment (MOE).

Основні наукові положення і висновки роботи є науково обґрунтовані, викладені логічно, доступно підсумовують наведений автором матеріал.

Наукова новизна одержаних результатів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що дисертантом за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу одержано нові похідні 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілової кислот.

Уперше вивчені кислотно-основні властивості нових N-фенілантранілових кислот, також досліджена кінетика реакції лужного гідролізу відповідних метилових естерів.

За результатами фармакологічного скринінгу виявлені сполуки, які одночасно проявляють виражену анальгетичну, протизапальну, діуретичну, протимікробну та протигрибкову активність при низькому рівні токсичності.

Проведений QSAR-аналіз похідних N-фенілантранілової кислоти визначив, що їх активність залежить від величин дескрипторів, які визначають двовимірну (2D) та просторову (3D) структуру молекул. Одержані результати докінцевих досліджень свідчать про можливість утворення стійких комплексів молекул синтезованих речовин з COX-1, COX-2, mPGI₂S-1.

Новизна досліджень підтверджена 2 патентами України на винахід, 1 патентом України на корисну модель, 3 інформаційними листами на нововведення в галузі охорони здоров'я.

Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.

Усі наукові дослідження, викладені в дисертаційній роботі, можуть бути використані науковцями для подальшого пошуку біологічно активних речовин серед похідних бензойної та антранілової кислот.

За результатами експериментальних досліджень опубліковано 3 інформаційних листи з проблеми «Фармація».

Результати, отримані при виконанні даної роботи, впроваджено в наукову діяльність ряду вищих навчальних закладів України.

Занаянтовані сполуки – 3-моноетаноламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл) антранілова та 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл) антранілова кислоти, на які розроблені проекти МКЯ рекомендовані для поглиблених досліджень, як субстанцій, які проявляють комплексну фармакологічну дію.

Повнога викладення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.

Матеріали дисертаційної роботи опубліковані в 23 наукових працях, з яких

8 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 за кордоном), 8 тез доповідей, 2 патенти України на винахід, 1 патент України на корисну модель, 3 інформаційних листа. Матеріали дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на міжнародних та всеукраїнських науково-практичних конференціях. Оpubліковані роботи відображають зміст дисертаційної роботи.

Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, 4-х розділів експериментальних досліджень, загальних висновків, списку літературних джерел. Загальний обсяг дисертації складає 193 сторінок (основний текст 155 сторінок). Робота ілюстрована 44 схемами, 15 рисунками і 81 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 170 найменувань, із них 102 латиною.

В першому розділі дисертації проаналізовано, узагальнено та викладено літературні дані в галузі синтезу похідних бензойної, антранілової та N-фенілантранілової кислот, їх біологічних властивостей. Другий розділ присвячений синтезу, підтвердженню будови та вивченню фізико-хімічних властивостей метилових естерів алкіламідів 3-карбоксі-2-хлороксанілової (сукцинанілової) кислот та їх похідних - D-глюкозиламідів, ангідропілазолів і солей з заміщеними 9-аміноакридинами. Третій розділ описує синтез 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених N-фенілантранілових кислот та їх похідних - метилових естерів, D-глюкозиламідів та солей на основі D-глюкозаміну та 9-аміноакридину. Досліджена реакційна здатність 3-оксамоїл(сукциноїл)амідів N-фенілантранілових кислот та кінетика реакції лужного гідролізу відповідних метилових естерів. Доведено, що сила кислот та швидкість реакції лужного гідролізу залежить від природи та положення замісників в неантраніловому фрагменті молекули. Будову синтезованих речовин було підтверджено за допомогою сучасних фізико-хімічних методів.

Фармакологічний скринінг 3-оксамоїл(сукциноїл) заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілових кислот та їх похідних, описаний в 4 розділі виявив субстанції, які проявляють високу анальгетичну, протизапальну, діуретичну, протирічкову та антибактеріальну дію при низькому рівні токсичності. За результатами представлено в 5 розділі QSAR аналізу похідних N-фенілантранілової кислоти як потенційних протизапальних та анальгетичних засобів було визначено, що активність еполук залежить від величини дескрипторів, які визначають двовимірну (2D) та просторову (3D) структуру їх молекул. Побудовані математичні моделі характеризуються якісними статистичними показниками та високою прогнозуючою здатністю. Одержані результати докінтових досліджень свідчать про можливість утворення стійких комплексів молекул синтезованих речовин з COX-1, COX-2, mPGES-1.

3-моноетаноламідосукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова та 3-метиламіносукциноїламідо-N-(3',4'-диметилфеніл)антранілова кислоти, які проявляють високу протизапальну, анальгетичну, діуретичну, протирічкову активність рекомендовані для подальших поглиблених досліджень.

Зміст автореферату дає повну інформацію щодо обсягу наукової роботи.

виконаної пошукачем. Автореферат у повній мірі відповідає змісту дисертації. Мова дисертації і стиль подання матеріалу відповідають необхідному рівню.

Загальна оцінка роботи є позитивною. Проте, необхідно відзначити ряд недоліків та зауважень по дисертаційній роботі:

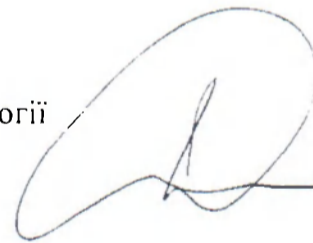
- У дисертаційній роботі для підтвердження будови солей на основі D-глюкозаміну та 9-аміноакридину було використано тільки ІЧ-спектроскопія (розд. 2, розд. 3).
- Окрім вивчення кислотно-основних властивостей похідних N-фенілантранілових кислот, бажано було би дослідити і їх ліпофільні властивості (розд. 3).
- Не наведені передумови сприяння фармакологічному скринінгу на бактеріостатичну та фунгістатичну активність (розд. 4).

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому.

Висновок про відповідність дисертації вимогам положення.

На основі вищенаведеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Сулейман Маргарити Мохеддіівни «Синтез, фізико-хімічні, фармакологічні властивості 3-оксамоїл(сукциноїл)заміщених орто-хлорбензойної, N-фенілантранілових кислот та їх похідних» є завершеною науково-дослідною працею. Достовірність результатів досліджень, їх якість та значущість засвідчують, що робота виконана на високому науковому рівні у відповідності до вимог «Порядку присудження наукових ступенів та присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», а її автор **Сулейман Маргарита Мохеддіівна** заслуговує присвоєння вченого ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Завідувач відділом синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України»
доктор фармацевтичних наук, професор



А.М.Демченко

Підпис проф. Демченко А.М. засвідчую

Бухарська 15.02.2016р



Директор ДУ "Інститут фармакології та токсикології" НАМН України "Бухарська" А.М.