

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Ткаченка Павла Володимировича «Пошук біологічно активних речовин в ряду модифікованих похідних 3(5)-амінопіразолу», представлена до спеціалізованої вченої ради 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 дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Хімія похідних піразолу є об'єктом довготривалої і сталої уваги дослідників. Окрім синтетичного інтересу заміщені амінопіразоли досить активно фігурують в науковій літературі як перспективні біологічно активні речовини різнонаправленої дії. Цикл піразолу в складі конденсованих систем є частиною багатьох природних та синтетичних лікарських субстанцій.

Представлена дисертаційна робота є шляхом до вирішення наукової проблеми регіонаправленого дизайну і функціоналізації малих молекул з використанням комбінаторного підходу до пошуку та розробки нових фармацевтичних агентів направленої дії.

Цікавим і перспективним є вибір протимікробної та протигрибкової активності, що є не зовсім типовим для похідних піразолу, однак за рахунок функціоналізації структури автору вдалося досягти бажаного результату.

Реалізовані у дисертаційній роботі напрями, а саме, розробка синтетичних підходів до низки структурно споріднених функціоналізованих за положеннями 1,3 та 4 похідних 5-амінопіразолу, проведення реакцій гетероциклізації окремих продуктів, вивчення фізико-хімічних та фармакологічних властивостей синтезованих речовин в повній мірі відповідають критерію актуальності.

Дисертаційну роботу виконано згідно плану науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Хімічний синтез і аналіз біологічно активних речовин, створення лікарських засобів синтетичного походження» (№ державної реєстрації 0103U000475), «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943) та «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації 0114U000944).

**Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.** Дисертаційна робота складається із вступу, шести розділів, загальних висновків та списку літератури. Обсяг основного тексту дисертації становить 114 сторінок друкованого тексту. В роботі представлено 18 таблиць, 57 рисунків, 9 схем. Список використаних джерел складається із 85 найменувань.

**Огляд літератури** (перший розділ) містить аналіз першоджерел стосовно способів синтезу та фармакологічних властивостей похідних на основі амінопіразолів. Автором відмічено, значний інтерес фахівців медичної хімії до зазначеного класу речовин, однак наголошено на обмеженість інформації щодо їх протимікробної та протигрибкової активності. Загалом матеріал викладено чітко та логічно.

**Розділ 2** містить опис об'єктів дослідження та перелік методів, які були використані в ході виконання дисертаційної роботи.

**Розділ 3** є ключовим у всіх роботі, містить опис стратегії синтетичного проекту з цілеспрямованої модифікації базової структури 3(5)-амінопіразолу, з метою посилення протимікробної та протигрибкової активності цільових сполук. В розділі сформульовано і експериментально впроваджено концепцію формування бажаних біологічних ефектів шляхом введення до базової структури активних фармакофорних фрагментів. В результаті розроблено ряд препаративних методик синтезу 5-амінопіразолів з 4-арилсульфонільною функцією в положенні 4, та алкілтіольними або ариламінними замісниками положенні 3 гетероциклу.

Також, як спосіб впливу на ліофільність кінцевих продуктів та силу прояву бажаної активності досліджено реакції алкілування та ацилування одержаних сполук. Автором доведено регіонаправленість проведених взаємодій. Структуру синтезованих речовин доведено сучасними фізико-хімічними методами.

Запропоновані синтетичні процедури стали підґрунттям для побудови цільової бібліотеки сполук, проведено її тестування методами *in silico* та *in vivo*.

**Розділ 4** містить експериментальні дані щодо в якому представлено результати реакцій гетероциклізації за участю 4-арилсульфоніл-5-амінопіразолів. Автором розроблено низку препаративних методик синтеза, одержано ряд нових похідних імідазо[1,2-*b*]піразолу, піразоло[1,5-*a*]піримідину та піразоло[1,5-*a*]піримідин-7-ону.

**Розділ 5** охоплює дані ряду мікробіологічних експериментів стосовно спектру мікробіологічної та протигрибкової дії, а також щодо динаміки формування *in vitro* стійкості штамів мікроорганізмів і грибів роду *Candida* до синтезованих сполук. Результати проведених досліджень повністю підтвердили вірність обраної стратегії щодо конструкції молекул і вибору фармакофорних фрагментів при створенні субстанцій протимікробної дії.

**Розділ 6** містить опис методик синтезу, фізико-хімічні та спектральні характеристики усіх описаних в дисертаційній роботі речовин, та методи ідентифікації і кількісного визначення субстанції 4-(4'-хлорофеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу.

**Ступінь обґрутованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність одержаних результатів базується на значному експериментальному матеріалі і не викликає сумнівів. Аналіз літературних даних став підґрунттям обраної стратегії та планування експерименту. Обсяг проведених робіт, вибір методів

дослідження, отримані результати є достатніми і відповідають поставленим задачам. Висновки до розділів та до дисертаційної роботи є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та логічно.

**Новизна дисертаційних досліджень** зумовлена, перш за все, представленими результатами щодо розробки наукового напрямку хімічної модифікації базової структури 3(5)-амінопіразолу з метою пошуку речовин з протимікробною та протигрибковою активністю. Зокрема, новизну представленої роботи чітко характеризують наступні положення:

- певним теоретичним і практичним надбанням є опрацювання та реалізація низки підходів до спрямованого синтезу біологічно активних сполук на основі похідних 3(5)-амінопіразолу, а саме: 4-алкіл/арилсульфоніл-5-аміно-3-метилтіопіразолів, 4-алкіл/арилсульфоніл-5-аміно-3-(*N*-алкіл/ариламіно)піразолів, продуктів їх алкілювання та ацилування;
- вперше синтезовано ряд конденсованих систем, а саме: 2-метил/арил-6-метилтіо-7-арилсульфоніл-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразолів, 2-метилтіо-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-*a*]піrimідинів, 2-метилтіо-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-*a*]піrimідин-7(4*H*)-онів;
- вперше проведено *in vitro* та *in vivo* скринінг синтезованих сполук та оцінено їх протимікробну та протигрибкову активність, визначено динаміку формування *in vitro* стійкості мікроорганізмів і грибів роду *Candida* до тестуємих речовин;
- проведено узагальнення даних щодо напрямків цілеспрямованої модифікації базової структури 5-амінопіразолу для досягнення максимального протимікробного та протигрибкового ефекту.

В ході виконання роботи автором синтезовано близько 100 раніш не описаних в літературі сполук, структуру та індивідуальність яких підтверджено сучасними фізико-хімічними методами.

Наукова новизна проведеного дослідження підтверджена патентом України на корисну модель.

**Практичне значення результатів дослідження** полягає у розробці та апробації низки нових підходів до хімічної модифікації базової структури 3(5)-амінопіразолу з метою пошуку нових фармацевтичних агентів протимікробної та протигрибкової дії.

Спосіб одержання та протигрибкова ефективність 4-(4'-хлорфеніл)сульфо-3-етилтіо-5-амінопіразолу захищена патентом України на корисну модель.

Розроблені автором методики синтезу біологічно активних речовин значно розширюють синтетичні можливості хімічної модифікації похідних на основі 4-арилсульфоніл-5-амінопіразолу. Запропоновані препартивні методики одержання 4-алкіл/арилсульфоніл-5-аміно-3-метилтіопіразолів, 4-алкіл/арилсульфоніл-5-аміно-3-(*N*-алкіл/ариламіно)піразолів, 2-метил/арил-6-метилтіо-7-арилсульфоніл-1*H*-імідазо[1,2-*b*]піразолів, 2-метилтіо-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-*a*]піrimідинів, 2-метилтіо-3-фенілсульфонілпіразоло[1,5-*a*]піrimідин-7(4*H*)-онів в подальшому можуть бути використані в синтетичних дослідженнях.

Значну практичну цінність для поліпшення протимікробних та протигрибкових властивостей нових сполук мають дані мікробіологічного скринінга.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За результатами дисертаційної роботи опубліковано 5 статей (3 з них – у фахових виданнях, 2 – у закордонних) та одержано патент України на корисну модель. Результати дослідження обговорювалися на науково-практичних конференція різного рівня.

Зміст автореферату відповідає змісту матеріалу, викладеного в дисертаційній роботі.

**Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом методи синтезу становлять практичну цінність зокрема для фахівців, які займаються пошуком і розробкою нових лікарських або агрохімічних засобів. Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного та фармацевтичного профілю при викладанні органічної та медичної хімії.

**Зауваження та загальна оцінка дисертації.** Дисертаційна робота Ткаченка П. В. є завершеним науковим дослідженням. Мова дисертації і стиль подання матеріалу відповідають необхідному рівню.

В результаті детального ознайомлення з текстом дисертації є декілька зауважень та запитань до змісту представленого матеріалу.

1. Третій розділ за об'ємом занадто перевантажений. Можливо, доцільно було розділити на два окремих.

2. Як Ви доводили структуру регіоізомерів **14** і **15** в реакції 4-арилсульфоніл-5-амінопіразолів з  $\alpha$ -галогенокетонами? Чи досліджували склад маточного розчину після проходження циклізації? Чи не відбувається паралельно з циклізацією процес переалкіловання?

3. Чому, на Вашу думку, утворення ізомерної суміші було зафіксовано лише у випадку реакції з  $\alpha$ -галогенокетонами, а взаємодія 4-арилсульфоніл-5-амінопіразолів з бензилхлоридами, *N*-арилхлороацетамідами та  $\alpha,\beta$ -дикарбонільними реагентами відбувається регіоселективно? Чому не було проведено рентгеноструктурних досліджень при встановленні напрямку алкіловання сполук **3**?

4. Чи не розглядали Ви можливість модифікації сульфоарильного фрагмента, зокрема, проведення поступового відновлення сульфогрупи?

5. Як побажання до подальшої роботи – дослідити противірусну активність синтезованих сполук.

Зазначені зауваження суттєво не впливають на позитивну оцінку роботи в цілому, яка є вирішенням окремої задачі хімії гетероциклічних сполук – опрацювання підходів до пошуку речовин протимікробної та протигрибкової дії в ряду модифікованих похідних амінопіразолу та експериментальне обґрунтування можливості їх використання в медичній хімії.

*Відповідність дисертації вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів».* На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота «Пошук біологічно активних речовин в ряду модифікованих похідних 3(5)-амінопіразолу» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю одержаних результатів і висновків, теоретичним і практичним значенням, повнотою публікацій відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567 (зі змінами), а її автор **Ткаченко Павло Володимирович** заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

професор кафедри хімії та фармації  
Ніжинського державного університету  
імені Миколи Гоголя,

доктор фармацевтичних наук, професор

A. M. Демченко



Підпільник: *М. Демченко*

Засвідчено: *П. Г. Ткаченко*