

## **ВІДГУК**

офіційного опонента на дисертаційну роботу Голіка Миколи Юрійовича на тему: «Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2», представлена до спеціалізованої вченої ради Д.64.605.01 при Національному фармацевтичному університеті надану на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія

**Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, приоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича «Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2» присвячена пріоритетному напрямку сучасної фармацевтичної хімії – розробка та впровадження нових високоефективних лікарських засобів. Цей напрямок сформульований в планах науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету за темою “Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій” (номер державної реєстрації 0114U000943) та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол №101 від 18.01.2017 р.).

Таким чином, підпорядкованість наукових досліджень інтересам державної системи охорони здоров'я говорить про їх безумовну актуальність. Реалії сьогодення вимагають від сфери охорони здоров'я поряд з виробництвом лікарських препаратів-дженериків розвивати та впроваджувати виробництво оригінальних лікарських препаратів – тільки такий шлях може підняти фармацевтичну галузь України на якісно вищий рівень. Дослідження Голіка Миколи Юрійовича мають за мету вирішення саме цієї проблеми, і тому вони є безсумнівно актуальними. Актуальним слід визнати підхід автора для цілеспрямованого конструювання біологічно активних сполук у ряду 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот із діуретичною активністю

**Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі.** Всі дослідження, наведені в роботі, виконувались із застосуванням сучасних методів досліджень - елементний аналіз, ТШХ, спектроскопія ІЧ-, УФ-, ЯМР  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ , мас- і хромато-мас-спектрометрія, рентгеноструктурний аналіз, поляриметрія. Все це дозволяє вважати отримані автором результати достовірними та надійними, а наукові положення, висновки і рекомендації, що винесені на захист, є обґрунтованими.

**Новизна дисертаційних досліджень.** Автором представлено результати фундаментального дослідження, що мало на меті розробку методів синтезу, встановлення особливостей структури, фізико-хімічних та діуретичних властивостей похідних 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот. В результаті виконання роботи з урахуванням результатів створено науково обґрунтowany комплексний підхід до синтезу нових біологічно активних сполук хінолонового ряду, при цьому одержано 224 нові сполуки.

Дисертантом уперше запропоновано варіант проведення синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, який адаптовано під промислове виробництво. В роботі запропоновано ефективні методики синтезу неописаних в літературі раніше 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів, 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксамідів, арил- та алкіламідів 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти. Уперше, відповідно до принципів технології «*me-too*», запропоновано препаративний спосіб одержання та здійснено синтез серії нових похідних 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти.

Дуже цікавою з точки зору медичної хімії виглядає реакція бромування етилового естера 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти. Було встановлено, що за бромування в положення 9 піридохінолонового ядра діуретичні властивості 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбоксанілідів значно зростають порівняно з небромованими аналогами. Доскональне вивчення дисертантом цієї реакції дає новий напрям у синтезі БАР.

Заслуговує на увагу виявлення структурних та біологічних закономірностей які загальні для більшості вивчених речовин: відсутність діуретичної активності в сполуках із відкритими алкільними ланцюгами в амідних фрагментах, посилення сечогінних властивостей в окремих циклічних похідних. Уперше було доведено, що метильна група в положенні 2 піроло[3,2,1-*ij*]хінолінового ядра призводить до збільшення діуретичної дії.

Для підтвердження хімічної структури та вивчення просторової будови синтезованих сполук використано елементний аналіз, ЯМР-спектроскопію ( $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$ ), мас-спектроскопію.

Дисертантом проведений великий обсяг експериментальних досліджень і його досягненням є велика вибірка сполук, що перевірена на один вид активності. Проведення подальшого дослідження та встановлення кількісного аналізу «структурно-активність» (QSAR – аналізу) є безсумнівним здобутком автора, що надало йому можливість окреслити напрямки та

створити теоретичне підґрунтя подальшого пошуку нових БАР діуретичної дії в цьому ряду.

Наукову новизну одержаних результатів підтверджено 3 патентами України на винахід.

**Теоретичне значення результатів дослідження.** Робота безперечно має велике теоретичне значення, і є підґрунтям для подальших науково-дослідних робіт зі створення нових синтетичних лікарських засобів, а також для навчального процесу закладів вищої освіти. Теоретичний здобуток із виявлення закономірностей зв'язку «хімічна структура–діуретична активність» синтезованих сполук має практичне значення для виробництва нових ефективних синтетичних лікарських засобів із заданою фармакологічною активністю.

**Практичне значення результатів дослідження.** Практичне значення проведеної дисертантом роботи, насамперед, полягає у практичних рекомендаціях, які дозволяють легко позбутися специфічних домішок під час використання N,N'-дициклогексилкарбодіміду в синтезі етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонових кислот, а також те, що за принципами «зеленої хімії» було запропоновано адаптований під промислове виробництво варіант синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохіолін-3-карбонових кислот.

Одержані автором результати можуть бути використані з метою подальшого пошуку діуретичних засобів серед нових похідних хінолону-2. На основі проведених експериментальних досліджень запропоновано препаративні методики синтезу нових груп похідних хінолону, що сприяє суттєвому розширенню кола БАР зазначеного класу. На основі фармакологічних досліджень та статистичної обробки результатів приведено рекомендації для спрямованого пошуку субстанцій, що володіють діуретичною активністю.

Крім того, про практичну значущість результатів, отриманих автором дисертації, свідчать акти їх впровадження.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Наведені в дисертації Голіка Миколи Юрійовича результати досліджень з необхідною повнотою відображені у 19 статтях, які опубліковано в провідних фахових виданнях та 12 тезах доповідей. Матеріали фрагментів дисертаційної роботи доповідалися на конференціях, що можна вважати достатнім рівнем апробації результатів дисертації.

**Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертація побудована у відповідності до вимог до докторських дисертацій і викладана на 266 сторінках основного

тексту та складається із вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 1 додатку, написана ясною, логічною мовою, оформленена акуратно.

Роботу ілюстровано 41 таблицею, 58 рисунками та 18 схемами. Список використаних джерел містить 438 найменувань.

В огляді літератури проведено аналіз, систематизовано та узагальнено дані наукових першоджерел та патентних баз щодо оптимізації та модифікації структури-лідера з метою цілеспрямованого синтезу нових БАР, а також висвітлено особливості вивчення фармакологічної, зокрема діуретичної, активності похідних хінолонів. Проведений аналіз наявності на ринку України сечогінних лікарських засобів засвідчив недостатність асортименту, насамперед вітчизняних оригінальних діуретичних препаратів.

У другому розділі автором було проаналізовано особливості використання N,N'-дициклогексилкарбодііміду у синтезу етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, що дозволяє легко позбутися специфічних домішок, які утворюються в процесі синтезу. Був здійснений синтез серії нових похідних – 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбоксамідів та 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксамідів.

У третьому розділі цілком обґрунтованим виглядає синтез модифікованих методик отримання арил- та алкіламідів 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1H,5H-піrido[3,2,1-ij]хінолін-6-карбонової кислоти. Цікавим в практичному плані є адаптований під промислове виробництво варіант проведення синтезу етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот на основі N-заміщених анілінів та триетилметантикарбоксилату.

Вперше досліджено реакцію бромування етилового естерау 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1H,5H-піrido[3,2,1-ij]хінолін-6-карбонової кислоти, що призводить до синтезу анілідів, які становлять безумовний інтерес для виявлення структурно-фармакологічних закономірностей у ряду досліджуваних похідних хінолону і які у значній мірі підсилюють діурез.

В четвертому розділі відповідно до принципів підходу «me-too» був запропонований препаративний спосіб одержання та реалізовано синтез серії нових похідних – амідів 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-5-карбонової кислоти. Для підтвердження хімічної структури отриманих сполук використані елементний аналіз,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія, мас-спектроскопія. Було вивчено просторову будову синтезованих сполук. Це дозволило одержати підтвердження, що

трициклічна піролохінолінова система подібних сполук повинна бути плоскою.

Результати біологічних випробувань, SAR та QSAR-аналіз, оцінка лікоподібності, фармакокінетичного профілю та токсичності перспективних сполук, валідація методики кількісного визначення, розробка МКЯ на субстанцію сполуки-лідеру яким присвячений **п'ятий розділ** дисертації, дають підстави стверджувати, що мета, поставлена на початку роботи успішно досягнута, тому що серед синтезованих похідних одержано перспективні сполуки з діуретичною дією. Логічно вписується в загальну концепцію побудови дисертаційної роботи підрозділ, присвячений SAR та QSAR аналізу де отримано одно-, дво- та трипараметричні лінійні QSAR-моделі залежності діуретичної активності від дескрипторів різних класів. Сформовані елементи теоретичної платформи для раціонального дизайну сполук діуретичної дії на основі похідних 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот та їх структурних аналогів.

В цьому розділі дисертантом також був розроблений проект МКЯ для N-бензил-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-1,2-дигідро-4Н-піроло[3,2,1-ij]хінолін-5-карбоксаміду, як на найбільш перспективну сполуку.

Дисертація оформлена відповідно вимогам, а зміст автореферату є ідентичним основним положенням дисертації. Вважаю, що поставлені в роботі завдання реалізовані повною мірою і на високому науковому рівні.

Однак, поряд з констатацією безсумнівних переваг рецензованої роботи, не можна не зауважити на ряд недоліків, які мають місце:

1. Згідно запропонованому алгоритму синтезу цільових амідів, було б доцільно використовувати не лише первинні аміни, а й вторинні аміни та дослідити вплив одержаних амідів на прояв діуретичної активності.
2. З тексту дисертаційної роботи не зрозуміло, чи вдалося в результаті проведених досліджень знайти субстанції з більш вираженою діуретичною активністю, порівняно зі сполуками-лідерами 1 та 2.
3. На с. 135 зазначається, що наявність вільної карбоксильної групи в структурі сполуки 14 може спричинити появу серйозних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту і, з огляду на це, автор одержує ряд функціональних похідних карбонових кислот. Було б доречним одержати солі за карбоксильною групою, що могло з одного боку зменшити її кислотні властивості, а з іншого підвищити розчинність субстанції у воді.
4. 2-Метиліндолін (сполука 20), що використовується у роботі для синтезу естера 21 містить у своєму складі хіральний атом карбону у положенні 2. Проте за текстом дисертації не зазначається який саме

ізомер 2-метиліндоліну використовувався у дослідженні: R, S або рацемат.

5. В дисертаційній роботі зустрічаються друкарські та стилістичні помилки.

**Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів».** Наведені зауваження не знижують загальної позитивної оцінки дисертаційної роботи, тому на підставі вищевказаного вважаю, що дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича «Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за теоретичним і практичним значенням, повнотою публікацій, за рівнем виконання і впровадженням відповідає вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. №567 (зі змінами), її автор Голік Микола Юрійович заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора 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

ДЕМЧЕНКО А.М.

