Відгук

офіційного опонента на дисертаційну роботу Голіка Миколи Юрійовича на тему: «Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2», представлену 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

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки. Синтез нових фармакологічно активних сполук із великим біологічним потенціалом залишається пріоритетним напрямком фармацевтичної хімії. Крім того, з кожним роком його актуальність збільшується, як і збільшується потреба людства у нових ефективних лікарських засобах.

Необхідно зазначити, що за останні 40 років на світовому фармацевтичному ринку не з'явилось жодного нового діуретика, хоча препарати цієї групи широко використовуються при лікуванні артеріальної гіпертензії та хронічної серцевої недостатності тому, що сприяють виведенню з організму великої кількості рідини, знижуючи в такий спосіб артеріальний тиск до фізіологічної норми.

Зважаючи на це, розробка різних методів хімічної модифікації структури-лідера є актуальною темою для фармації та, крім створення нових перспективних сполук, дозволяє захистити інтелектуальну власність розробників.

Дисертаційну роботу виконано відповідно до плану 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 НДР: 0114U000943)

та проблемної комісії «Фармація» МОЗ і НАМН України (протокол №101 від 18.01.2017 р.).

2.Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, які викладені у дисертаційній роботі. Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, які викладені в дисертації, базуються на досить широкому експериментальному матеріалі. Наукові положення і рекомендації, сформульовані в дисертаційній роботі є обґрунтованими і достовірними, а експеримент, з якого вони витікають, – добре спланованим і структурованим.

Для усіх вперше одержаних сполук наведено спектральні характеристики, дані елементного аналізу. Для доказу будови використано сучасні фізико-хімічні дослідження - ^{1}Н ЯМР-спектроскопію, рентгено-структурний аналіз, хроматографічні методи. Фармакологічні дослідження проводились відповідно до сучасних стандартів. Розробка методик контролю якості здійснена з залученням сучасних методів і у відповідності до сучасної нормативної документації зокрема Державної фармакопеї України.

3.Новизна дисертаційних досліджень. Наукова новизна дисертаційної роботи не викликає сумнівів. Автором запропонована обґрунтована стратегія пошуку нових біологічно активних речовин хінолонового ряду, при цьому одержано 224 нові сполуки.

В ході виконання експериментальної синтетичної частини проаналізовано особливості використання N,N'-дициклогексилкарбодіміду в синтезі етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, уперше запроновано варіант проведення синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, який адаптовано під промислове виробництво, також уперше проведено реакцію бромування етилового естеру 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти і запропоновано ймовірний механізм реакції. Розроблено препаративні

методики синтезу та одержано серії 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін- та 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбоксамідів; арил- та алкіламідів 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]-хінолін-6-карбонової кислоти; похідних 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти, для яких встановлена будова, фізико-хімічні та біологічні властивості.

Уперше вивчено оптичну активність хіральних 1-фенілетиламідів 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти та вплив електронної природи замісника в анілідному фрагменті аміну під час одержання N-арил-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамідів.

Синтетичні та фізико-хімічні дослідження, які були проведені дисертантом в ряду синтезованих гетероциклічних систем, є важливими для теорії і практики органічного синтезу.

Сплановано та проведено біологічні випробування для синтезованих сполук та встановлені певні залежності діуретичної дії від хімічної структури. Ідентифіковано високоактивну в фармакологічному плані сполуку - N-бензил-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамід, яку рекомендовано для подальших поглиблених досліджень з можливістю впровадження в медичну практику.

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

Наукову новизну одержаних результатів підтверджено 3 патентами України на винахід.

3.Теоретичне значення результатів дослідження. Дисертаційна робота має вагоме теоретичне значення в галузях органічної, фармацевтичної та медичної хімії. Дисертантом проведено комплексні дослідження, які містять

результати експериментів інших науковців в області хімічних перетворень та біологічних властивостей похідних хінолону-2 і вже на цій базі здійснено цілеспрямований синтез нових активних сполук.

Отримані в роботі результати є теоретичним підґрунтям для цілеспрямованого синтезу високоактивних фармакологічних речовин з високою діуретичною активністю серед похідних хінолону-2. Відібрано найбільш перспективні біологічно активні сполуки та рекомендовані для подальших поглиблених досліджень з перспективою впровадження у медичну практику.

В ході виконання експериментальної частини автором розроблено препаративні методики синтезу речовин, що легко відтворюються та можуть бути використані для синтезу аналогічних структур. Для синтезованих сполук отримані дані тотального скринігу діуретичної активності. Проведений SAR та QSAR аналіз отриманих даних, розроблені моделі для оптимізації раціонального пошуку нових діуретиків в зазначених рядах сполук.

4.Практичне значення результатів дослідження. Запропоновані автором нові методи синтезу, а також оптимізовані існуючі підходи до синтезу в ряду 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової, 4-гідроксі-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової, 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової, 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислот можуть мати практичне значення під час використання у роботі установ, які пов’язані з синтезом біологічно активних сполук.

Спосіб синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот апробовано в умовах промислового підприємства ТДВ «ІНХІМФАРМТЕХ».

Закономірності зв’язку «хімічна структура–діуретична активність» має практичне значення для виробництва нових вітчизняних ефективних синтетичних діуретичних засобів.

Результати експериментальної роботи впроваджено в науково-дослідну та навчальну роботу кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, кафедри фармацевтичної хімії Одеського національного медичного університету, кафедри медичної та біоорганічної хімії Харківського національного медичного університету.

5.Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях. Наукові праці, що висвітлюють зміст роботи, опубліковано у міжнародних та фахових виданнях України. За матеріалами дисертації опубліковано 34 наукові роботи, серед яких 19 статей (з них 10 статей у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз), 3 Патенти України на винахід. Матеріали фрагментів дисертаційної роботи також опубліковані в 12 тезах доповідей і доповідалися та обговорювались на з'їздах та конференціях різних рівнів. Опубліковані роботи достатньо повно відображають зміст дисертаційної роботи.

6.Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому. Дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича побудована у відповідності до вимог до докторських дисертацій і складається з анотації, вступу, 5 розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та 1 додатку. Обсяг основного тексту дисертації складає 266 сторінок друкованого тексту. Роботу ілюстровано 41 таблицею, 58 рисунками та 18 схемами. Список використаних джерел містить 438 найменувань, з них 44 кирилицею та 394 латиницею.

У ***вступі*** дисертаційної роботи наведено актуальність вибору теми, зв'язок наукової роботи із затвердженим планом науково-дослідних робіт, сформульовано мету та задачі, які потребують вирішення для досягнення поставленої мети, перелік застосованих наукових методів дослідження, вказано наукову новизну одержаних результатів, надані відомості про можливість

практичного використання результатів досліджень.

В ***першому розділі (огляд літератури)*** дисертаційної роботи 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.

Другий розділ присвячений методам синтезу та вивченню фізико-хімічних параметрів амідів дигідро- та гексагідрохінолін-3-карбонових кислот. Для модифікації структур-лідерів у більш просту біциклічну хімічну структуру було здійснено синтез похідних 1-R-4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової та 4-гідроксі-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислот. Наведено результати експериментальних досліджень щодо дослідження будови та фізико-хімічних властивостей синтезованих сполук.

Третій розділ містить інформацію про адаптований під промислове виробництво відповідно до принципів «зеленої хімії» варіант проведення синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот і одержання на їх основі амідованих похідних 7-гідроксі-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти. Було доведено, що перехід від біциклічних 1-N-R-4-гідроксихінолін-2-онів до їх трициклічних аналогів супроводжується помітними структурними змінами та змінами хімічних властивостей. Досліджено реакцію бромування етилового естеру 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти. Структуру синтезованих сполук підтверджено сучасними методами дослідження.

У ***четвертому розділі*** наведено синтез анілідів, алкоксі- та гідроксіанілідів 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислоти, N-арил- та N-(арилалкіл)-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-піроло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамідів. Для підтвердження хімічної структури отриманих сполук використані елементний аналіз, ^{1}H та ^{13}C ЯМР-спектроскопія, мас-спектроскопія.

П'ятий розділ присвячений дослідженню діуретичної активності синтезованих речовин, при цьому автором проаналізовано закономірності зв'язку «хімічна структура – фармакологічна активність». описується проведений автором SAR та QSAR-аналіз 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. Комплекс проведених досліджень *in silico* вивчення гострої токсичності сполук кандидатів в ліки показав їх невисоку токсичну дію при різних шляхах введення. За результатами оцінки фармакокінетичного профілю для подальшого впровадження була обрана сполука-лідер. Розроблено методику кількісного визначення цієї сполуки.

В цілому, дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене принципових недоліків, і загальна оцінка роботи є ***позитивною***, проте, слід висловити деякі зауваження і пропозиції:

1. В огляді літератури багато уваги приділяється поліморфізму. На мою думку це кілька перевантажує цю частину роботи.
2. За текстом дисертації незрозуміло чи всі сполуки **8** одержували шляхом ацилювання анілінів моноетилмалонатом у присутності дициклогексилкарбодіміду.

3. Зважаючи на встановлену закономірність, що саме аніліди виявляють високий рівень діуретичної активності серед досліджуваних сполук було б доцільно синтезувати аніліди біциклічних естерів **8** та **9**.
4. У роботі стверджується, що розроблена QSAR-модель дозволяє прогнозувати активність ще не синтезованих сполук (с. 240). Чи не було спроб перевірити цю тезу шляхом прогнозування діуретичної активності віртуальної сполуки, її подальшого синтезу та експериментального підтвердження передбаченого результату. Це було б гарним підтвердженням теоретичних розрахунків.
5. Також в дисертаційній роботі зустрічаються друкарські помилки та неточності.

7.Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів».

Підсумовуючи наведені факти, можна зробити висновок, що дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича "Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2", є закінченою науковою працею; за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків відповідає вимогам п.10 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), щодо докторських дисертацій, а її автор Голік Микола Юрійович заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри фізколоїдної хімії
Запорізького державного медичного університету
доктор фармацевтичних наук, професор **А.Г.КАПЛАУШЕНКО**

Міністерство охорони здоров'я України Запорізький державний медичний університет Код ЄДРПОУ 02010741

Підпис доктора фармацевтичних наук, професора А.Г.Каплаушенко
ПІДТВЕРДЖУЮ
Декан медичного університету
Т.М.Дудуколова