

## 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 на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 - фармацевтична хімія та фармакогнозії

**1 Актуальність теми дисертаційної роботи та її зв'язок з державними і галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки та техніки.** Проблема розробки лікарських засобів направленої дії потребує консолідації неабияких знань, умінь, ресурсів і можливостей. Вона під силу лише могутнім фармацевтичним корпораціям з мільярдними бюджетами. Або, як не дивно, науковцям-фанатам своєї справи, які роками йдуть до своєї Панацеї, і виношують свої препарати як найцінніший і найбажаніший витвір. Саме так формуються справжні наукові школи, за плечима яких безліч доробок, ідей та справжніх фахівців. І саме такою є наукова школа професора Ігора Васильовича Українця.

Представлена дисертаційна робота з одного боку, є логічним продовженням наукових досліджень кафедри фармацевтичної хімії Національного фармацевтичного університету, а з іншого, вона акумулює і практично завершує цілий пласт синтетичних доробок з пошуку нових біологічно активних речовин діуретичної дії в ряду 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот, і фактично є вінцем цього напрямку. Це вдалий приклад комплексного дослідження, що поєднує масштабні синтетичні дослідження, цілеспрямований фармакологічний скринінг та включає аспекти медичної і фармацевтичної хімії.

Похідні дигідрохінолін-3-карбонових кислот демонструють стабільно високу зацікавленість з боку науковців, серед них ідентифіковано нові БАР з різними видами дії. Відповідно зростає інтерес до синтезу нових молекул, що містять зазначений фармакофор. Отже поглиблene вивчення методів синтезу, біологічної активності, встановлення взаємозв'язку між структурою і дією в ряду 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот представляє безперечний інтерес та підводить до логічного висновку про доцільність, своєчасність і актуальність представленої дисертаційної роботи.

Дисертаційна робота виконана у відповідності 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).

## **2 Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.**

Дисертаційна робота складається із вступу, огляду літератури, п'яти експериментальних розділів, загальних висновків, списку використаних літературних джерел та додатку. Загальний обсяг основного тексту дисертації становить 266 сторінок. Текст ілюстровано 18 схемами, 58 рисунками та 41 таблицею. Перелік використаної літератури складає 438 найменувань.

*В огляді літератури «Оптимізація та модифікація структури-лідера»* автором ретельно систематизовано та узагальнено дані наукової літератури щодо сучасних підходів до оптимізації і модифікації структури-лідера. Вагому частину розділу присвячено висвітленню хімічних, фармакологічних та технологічних проблем розробки діуретичних лікарських засобів. Дисерант акцентує увагу недостатність асортименту вітчизняних оригінальних та доступних сечогінних препаратів на ринку України.

*У другому розділі «Синтез й властивості амідованих похідних дигідро- та гексагідрохінолін-3-карбонових кислот»* дано обґрунтування вибору структур-лідерів та шляхів їх модифікації. Як результат розроблено серію синтетичних протоколів з одержання ряду похідних 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової та 4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової кислот. Автором надано практичні рекомендації, які дозволяють легко позбутися специфічних домішок, що утворюються в процесі синтезу етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот під час використання N,N'-дициклогексилкарбодііміду.

*У третьому розділі «Синтез та будова похідних 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1H,5H-піrido[3,2,1-ij]хінолін-6-карбонових кислот»* наведено результати серії експериментів, які дозволили адаптувати до умов промислового виробництва синтез етилових естерів 4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот за реакцією N-заміщених анілінів та триетилметантрикарбоксилату, а також арил- та алкіламідів на їх основі, що в значній мірі підвищило практичну значимість дисертаційної роботи.

Досить цікавий фрагмент роботи – дослідження реакції бромування естера 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1H, 5H-піrido[3,2,1-ij]хінолін-6-карбонової кислоти, що можна вважати досить вагомим теоретичним внеском в хімію гетероциклічних сполук.

*Четвертий розділ «Синтез, будова і властивості 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-5-карбоксамідів»* присвячено розробці синтетичних підходів до нових похідних 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1H-піроло[3,2,1-ij]хінолін-5-карбонової кислоти. Автором запропоновано низку процедур, які дозволяють уникати або мінімізувати утворення небажаних домішок.

*У п'ятому розділі «Діуретична активність синтезованих сполук. SAR та QSAR-аналіз, оцінка лікоподібності, фармакокінетичного профілю та токсичності перспективних сполук, валідація методики кількісного визначення. Розробка МКЯ на субстанцію сполуки-лідера»*

обговорено вплив синтезованих сполук на сечовивідну функцію нирок. Автором проаналізовано закономірності зв'язку «хімічна структура – фармакологічна активність», визначено SAR- та QSAR-залежності діуретичної активності від структури синтезованих та протестованих сполук. За результатами оцінки фармакокінетичного профілю для подальшого впровадження рекомендована сполука-лідер – *N*-бензил-6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-пироло[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбоксамід, на яку розроблено пакет методів контролю якості, зокрема методики ідентифікації та кількісного визначення субстанції; проведено процедуру валідації методики кількісного визначення.

**3 Наукова новизна дисертаційних досліджень.** Автором запропоновано і експериментально розвинено перспективний науковий напрямок створення нових біологічно активних сполук хінолонового ряду, при цьому одержано 224 нових сполуки.

В результаті виконання роботи автором запропоновано зручні та ефективні методики синтезу не описаних раніше похідних 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонової, 1-R-4-гідрокси-2-оксо-1,2,5,6,7,8-гексагідрохінолін-3-карбонової, 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]-хінолін-6-карбонової, 9-бром-7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]-хінолін-6-карбонової, 6-гідрокси-2-метил-4-оксо-2,4-дигідро-1*H*-пірило[3,2,1-*ij*]хінолін-5-карбонової кислот.

Вперше досліджено реакцію бромування естера 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H,5H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти за різних умов та на основі комплексу спектральних досліджень запропоновано ймовірний механізм реакції.

Вперше проведено тотальний скринінг широкого ряду похідних хінолонового ряду на наявність діуретичної активності, що дозволило визначити закономірності взаємозв'язку «хімічна будова – фармакологічна активність» для подальшого використання при розробці нових біологічно активних субстанцій сечогінної дії.

Наукова новизна та пріоритет одержаних результатів підтверджено З патентами України на винахід.

**4 Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність одержаних автором результатів не викликає сумніву. Для доведення будову синтезованих сполук застосовано сучасний комплекс методів: елементний аналіз,  $^1\text{H}$  та  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектроскопія, масспектрометрія, рентгеноструктурний аналіз. Фармакологічний скринінг проведено з використанням валідованих методик, здійснено SAR та QSAR аналіз.

Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Висновки за окремими розділами та загальні є науково обґрунтованими, викладені автором чітко і аргументовано.

**5 Теоретичне значення результатів дослідження.** Автор опрацював ряд оригінальних підходів до спрямованого синтезу речовин діуретичної дії. До основних теоретично важливих аспектів роботи слід віднести:

- коректне теоретичне обґрунтування вибору базової структури для хімічної модифікації з метою посилення діуретичних властивостей;
- значний масив синтетичних досліджень з отримання нових похідних 4-гідроксихінолонового ряду, що збагачує теоретичні уявлення щодо способів синтезу та реакційної здатності зазначених гетероцикліческих систем;
- коректне теоретичне і експериментальне обґрунтування направленості реакції бромування етилового естера 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1*H*,5*H*-піридо[3,2,1-*ij*]хінолін-6-карбонової кислоти з аналізом ймовірного механізму реакції;
- запропоновані моделі оптимізації раціонального пошуку нових діуретиків в ряду похідних хінолону-2 за результатами SAR та QSAR-аналізу діуретичної активності синтезованих сполук.

**6 Практичне значення результатів дослідження** У роботі наведено системне дослідження фізичних, хімічних та фармакологічних властивостей понад 220 оригінальних сполук, які є новими та перспективними для сучасної фармацевтичної науки.

Практичне значення має опрацювання методу синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот з використанням *N,N'*-дициклогексилкарбодіїміду, який дозволяє легко позбутися специфічних домішок.

Запропонований автором варіант синтезу етилових естерів 4-гідроксі-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-3-карбонових кислот на основі *N*-заміщених анілінів та триетилметантикарбоксилату є адаптованим до умов промислового виробництва.

Масштабне тестування синтезованих сполук щодо їх впливу на видільну функцію організму мишей дозволило встановити певні кореляції «структурно-активність» та визначити ряд нових високоактивних і малотоксичних субстанцій з діуретичною активністю.

Одержані в ході роботи результати використовуються в науковому та навчальному процесі низки кафедр фармацевтичного профілю ЗВО України.

**7 Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** За матеріалами дисертації опубліковано 19 статей у наукових фахових виданнях, серед них 10 статей, що входять до міжнародних наукометрических баз; одержано 3 патенти України на винахід.

Результати наукових досліджень, за якими здобувач захистив кандидатську дисертацію, не внесено на захист докторської дисертації.

**8 Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.** Запропоновані дисертантом підходи до синтезу цільових сполук, проведення фармакологічного скринінгу та цільової розробки лікарського засобу направленої дії становлять практичну цінність зокрема для фахівців галузі медичної та фармацевтичної хімії, а також

спеціалістів з розробки лікарських засобів. Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес закладів вищої освіти фармацевтичного профілю на магістерських програмах та в аспірантурі.

**9 Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** В цілому дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича є завершеним практичним дослідженням. Загальна оцінка роботи є **позитивною**.

Робота написана доброю українською мовою, хоча зустрічаються орфографічні помилки, некоректні вирази та стилістичні неузгодження. В ході детального ознайомлення з текстом дисертації виникли деякі більш конкретні зауваження та запитання.

1. Чому у своїх дослідженнях Ви зупинилися на використанні лише відносно простих первинних амінів? Чи не розглядався варіант ускладнення структури аміну для одержання поліфармакофорних субстанцій, які могли б мати кращу афінність до біомішеней?
2. Ви стверджуєте, що з появою в положенні 9 піридохілонового ядра атома брому діуретичні властивості 7-гідрокси-5-оксо-2,3-дигідро-1Н,5Н-піридо[3,2-1-ij]хінолін-6-карбоксанілідів зростають у 2-3 рази (табл. 5.9). Чи не логічно було би розширити ряд таких похідних?
3. У чому полягає принципова перевага запропонованих Вами речовин сечогінної дії перед відомими діуретиками?
4. Як Ви бачите подальший розвиток представленого Вами наукового напрямку? Які є перспективи у похідних хінолінкарбонових кислот з точки зору розробки фармацевтичних агентів?

**Відповідність дисертації вимогам п. 10 «Порядку присудження наукових ступенів».** На підставі вищевикладеного вважаю, що дисертаційна робота Голіка Миколи Юрійовича «Створення нових діуретиків на основі похідних хінолону-2» є самостійним завершеним науковим дослідженням, яке за актуальністю, новизною, достовірністю одержаних результатів і висновків, 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), а її автор **Голік Микола Юрійович** заслуговує присвоєння наукового ступеня доктора фармацевтичних наук зі спеціальності 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:  
завідувач кафедри клінічної біохімії,  
судово-медичної токсикології та фармації  
Харківської медичної академії  
післядипломної освіти  
доктор хімічних наук, професор

