

## ВІДГУК

офіційного опонента на дисертацію **Сюмки Євгенії Ігорівни** «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості моно- та біс-похідних спіро-2-оксоіндол[3,3']піролу», подану 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

**1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.** У ХХІ сторіччі фармацевтична галузь спрямована на пошук, створення та впровадження нових інноваційних ліків, а саме біоізоостеричних сполук, проліків, «м'яких ліків» (soft drugs), «подвійних ліків» тощо. Зазначені інноваційні об'єкти забезпечують ряд позитивних моментів при їх використанні у медичній практиці, а саме підвищують біодоступність, впливають на метаболізм, зменшують кумуляцію тощо.

Дисертаційна робота Сюмки Євгенії Ігорівни «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості моно- та біс-похідних спіро-2-оксоіндол[3,3']піролу» присвячена саме зазначеній тематиці, а саме створенню «подвійних ліків» – біологічно активних сполук, які містять дві фармакофорні групи, з'єднані ковалентно в одну молекулу, серед похідних ізатину. Тим більше, що ізатин та його похідні – оригінальна група сполук з досить цінними біологічними властивостями, а наявність у даної молекули декількох реакційних центрів надає можливості їх утилізації у реакціях електрофільного заміщення, алкілування, конденсації, деіризації, диполярного приєднання тощо. Значний хімічний потенціал ізатинів є виправданим у контексті «гібрид фармакофорного підходу» і, безперечно, ці сполуки є досить цінними синтонами в побудові різноманітних карбо- та гетероциклічних систем.

Останнім часом інтерес наукових колективів пов'язаний з можливістю їх застосування для синтезу спірооксіндольних систем. В основі їх конструювання лежить реакція 1,3-диполярного циклоприєднання азометинілідів до різноманітних електроакцепторів з надлишковою електронною густиною. Важливо, що спіросполучені індоли ефективні біологічно активні речовини з протипухлинною, протисудомною, антибактеріальною, протівірусною, антиВІЧ, протитуберкульозною та іншими видами дії.

Отже, логіка, вибір напрямку дослідження та постановка завдання є вдалими і аргументованими. Варто зазначити, що фіксування декількох «фармакофорних» фрагментів у одній молекулі дозволило автору спрямовано виявити біологічно активні речовини з протизапальною, протипухлинною, антибактеріальною дією. Отже, синтез нових моно- та біс-похідних спіро-2-оксоіндол[3,3']піролу з погляду органічної, медичної хімії та фармакології є цілком обґрунтованим і має значний потенціал для наукового пошуку.

**2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планом проблеми «Фармація» МОЗ України

і є фрагментами комплексних науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету (державна реєстрація № 0103U000475 та № 01143U000943).

**3. Новизна дисертаційного дослідження.** Новизна основних результатів, що представлені у дисертаційній роботі, не викликає сумнівів. Серед важливих елементів новизни слід відзначити наступні:

- досліджено та оптимізовано перебіг трикомпонентної конденсації ізатинів,  $\alpha$ -амінокислот з *N,N'*-гексаметилен-*bis*-малеїнімідом, а саме встановлена її залежність від співвідношення та природи реагентів і розчинників, для синтезу 1'-(гексаметилен-*N*-малеїнімідо)-1-*R*-5'-*R*<sub>1</sub>-2*a'*, 6*a'*-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-2,2',6'-(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріонів та гексаметилен-*N,N'*-*bis*-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-5-*R*<sub>1</sub>-2*a'*,5*a'*-дигідро-2,2',6'-(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріонів);
- обґрунтована можливість використання у реакції 1,3-диполярного циклоприсєднання різноманітних диполярофілів на основі *bis*-малеїнімідів (*N,N'*-етилен-*bis*-малеїнімід, *N,N'*-*m*-фенілен-*bis*-малеїнімід та *N,N'*-*bis*-малеїнімідоксаліламін) та синтезовано нові ряди похідних *bis*-спіро-2-оксіндол[3,3']-піролу, які містять дві однакові фармакофорні групи, які ковалентно сполучені через «лінкерну» етиленову, *m*-феніленову та оксаліламінну групи;
- детально вивчена особливість поведінки *N,N'*-*bis*-(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну, ізатину з  $\alpha$ -амінокислотами у реакції трикомпонентної взаємодії та встановлено, що основним продуктом даного перетворення є етилен-*N,N'*-*bis*-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-5-*R*<sub>1</sub>-2*a'*,5*a'*-дигідро-2,2',6'-(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріони;
- шляхом трикомпонентної взаємодії ізатину з  $\alpha$ -амінокислотами та *N,N'*-*m*-фенілен-*bis*-малеїніміду синтезовані 1'-(*m*-фенілен-*N*-малеїнімідо)-5'-*R*<sub>1</sub>-2*a'*,5*a'*-дигідро-1'*H*-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-2,2',6'-(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріони;
- показана можливість подальшої утилізації похідних гексаметилен-(етилен-, оксаліламін-, *m*-фенілен-)-*N,N'*-*bis*-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]пірол-2*a'*,5*a'*-дигідро-2,2',6'-(1*H*,1'*H*,5'*H*)-тріонів) у реакціях алкілювання, ацилювання та нітразування та визначенні напрямки протікання зазначених перетворень;
- вперше виявлена виражена протимікробна, антиоксидантна, протизапальна активності та інгібуюча дія щодо рецептора фактора росту фібробластів (FGFR1) серед оригінальних *моно*- та *bis*-похідних спіро-2-оксіндол[3,3']піролу;
- виявлені закономірності «будова-активність» на основі даних фармакологічної активності окреслили перспективи подальшого цілеспрямованого синтезу БАР серед даного гетероциклу та дозволили виявити ряд «сполук-лідєрів» для подальшого поглибленого дослідження;

Крім того, отримані результати дослідження підтверджені патентами України на корисну модель № 124687 від 25.04.2018 та № 130910 від 26.12.2018.

**4. Теоретичне та практичне значення результатів дослідження.** Дисертаційна робота створює теоретичне підґрунтя для подальших наукових досліджень, а саме спрямованого пошуку БАР серед оригінальних несиметричних 1'-заміщених-*N*-малеїнімідопохідних спіроіндол- та симетричних заміщених-*N,N'*-біс-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]піролів із заданими фармакологічними властивостями. Обґрунтовані та розроблені препаративні методики синтезу, встановлені результати ІЧ-, ЯМР-спектрів, дані про особливості будови синтезованих сполук розширюють знання науковців про сполуки даної групи.

Практичне значення для медичної хімії має створена комбінаторна бібліотека *моно-* та *біс-*похідних спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-*c*]піролів з антирадикальною, протизапальною, протипухлинною та антибактеріальною активностями, а також встановлені кореляції «структура-біологічна дія».

Результати дисертаційних досліджень, відображені в наукових публікаціях, впроваджено у навчальний процес та наукову діяльність профільних кафедр закладів вищої освіти України.

**5. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Достовірність одержаних автором синтетичних результатів ґрунтовно підтверджено спектральними методами аналізу, елементним аналізом і, безперечно, не викликає сумніву. Для спрямованого пошуку біологічно активних речовин автор вдало використав докінгові дослідження. Фармакологічна частина роботи виконана з використанням загальноприйнятих підходів до встановлення специфічної біологічної активності сполук.

Наукові положення і висновки, сформульовані автором, ґрунтуються на одержаних власних результатах теоретичних і експериментальних досліджень. Висновки за окремими розділами та загальні висновки викладені чітко, коректно і є науково обґрунтованими. Вважаю, що поставлене в роботі завдання реалізоване на належному рівні.

**6. Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.** Результати дисертаційних досліджень Сюмки Є.І. на достатньому рівні представлено в науковій літературі – опублікована 21 робота, із них 6 статей у наукових фахових виданнях України та інших країн, 2 патенти України на корисну модель та 13 тез доповідей, які представлені на наукових конференціях різних рівнів.

**7. Зауваження щодо змісту і оформлення дисертації та автореферату, завершеності дисертації в цілому.** Дисертаційна робота викладена на 188 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту 145 сторінок) і складається зі вступу, чотирьох розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та 3 додатків. Робота ілюстрована 49 схемами, 36 рисунками і 28 таблицями. Список використаних джерел містить 153 найменування, з них 34 кирилицею та 119 латиницею.

*Розділ 1 «Синтез, хімічні властивості та біологічна активність спіро-2-оксіндолів і біс-спірооксіндолів (огляд літератури)»* присвячено аналізу даних сучасної наукової літератури щодо можливих способів формування спіро-2-оксіндолів і біс-спірооксіндолів, їх фізико-хімічних властивостей. В огляді автором приділено значна увага фармакологічному потенціалу природних (алкалоїди) та синтетичних похідним спіро-2-оксіндолу.

*У другому розділі «Синтез та хімічні властивості спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролів на основі трикомпонентної взаємодії ізатинів,  $\alpha$ -амінокислот та  $N,N'$ -гексаметилен-біс-малеїніміду»* автором представлені результати експериментальних досліджень щодо формування похідних спіро-2-оксіндол[3,3']піролу, а саме гексаметилен- $N$ -малеїнімідопохідних спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролу та гексаметилен- $N,N'$ -біс-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролів, з використання реакції 1,3-диполярного циклоприєднання азометинілідів, отриманих *in situ* із ізатинів та  $\alpha$ -амінокислот, з  $N,N'$ -гексаметилен-біс-малеїнімідом. Автором оптимізована методика трикомпонентної однореакторної конденсації, а саме показано, що отримати і виділити біс-похідні можливо тільки при суворому дотриманні співвідношення реагентів: ізатин-амінокислота-диполярофіл (2:2:1). Підібрано оптимальну систему розчинників для проведення цієї взаємодії: ізопропанол-вода (3:1), що привело до зменшення час перебігу реакції та підвищення виходів цільових сполук.

Проведена модифікація гексаметилен  $N,N'$ -біс-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-5'-бензил-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H, 1'H,5'H)-тріону), а саме нітרוзування для розширення рядів БАР з направленою дією.

*У третьому розділі «Дослідження трикомпонентної взаємодії між ізатином,  $\alpha$ -амінокислот та диполярофілами на основі малеїнової кислоти»* обґрунтована можливість використання у реакції 1,3-диполярного циклоприєднання різноманітних диполярофілів на основі біс-малеїнімідів ( $N,N'$ -етилен-біс-малеїнімід,  $N,N'$ - $m$ -фенілен-біс-малеїнімід та  $N,N'$ -біс-малеїнімідоксаліламін) та синтезовано нові ряди похідних біс-спіро-2-оксіндол[3,3']піролу, які містять дві однакові фармакофорні групи, ковалентно сполучені через «лінкерну» етиленову,  $m$ -феніленову та оксаліламінну групи. Детально вивчена особливість поведінки  $N,N'$ -біс-(3-карбоксіпропеноїл)-1,2-етилендіаміну, ізатину з  $\alpha$ -амінокислотами у реакції трикомпонентної взаємодії та встановлено, що основним продуктом даного перетворення є етилен- $N,N'$ -біс-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-5-R<sub>1</sub>-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H, 1'H, 5'H)-тріони. Проведена функціоналізація етилен- $N,N'$ -біс-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролу), етилен- $N,N'$ -біс(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-1-етил-5'-феніл-2а',5а'-дигідро-2,2',6'(1H,1'H,5'H)-тріону), 5'-заміщених 1'-( $m$ -фенілен- $N$ -малеїнімідо)-2а',5а'-дигідро-1'H-спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]пірол-2,2',6'(1H,1'H, 5'H)-тріонів у реакціях нітרוзування, алкілювання та ацилювання та визначені напрямки їх протікання.

Узагальнення проведених фармакологічних досліджень наведено у *розділі 4 «Дослідження біологічної дії похідних спіро-2-оксіндол[3,3']піролу»*. В цілому результати фармакологічного скринінгу підтвердили ефективність запропонованого автором дизайну досліджень та надали змогу виявити ряд

БАР з високою протипухлинною, протизапальною та антибактеріальною активністю. В розділі обговорені закономірності «будова-активність» на основі даних фармакологічної активності, які окреслили перспективи подальшого цілеспрямованого синтезу серед даного гетероциклу. Визначено ряд найбільш перспективних речовин з протизапальною активністю та інгібіторів кіназ.

Загальна характеристика роботи є *позитивною*. Проте, у дисертаційній роботі та в авторефераті наявна значна кількість орфографічних, смислових помилок, неоднозначних моментів та русизмів.

Серед неоднозначних моментів та зауважень у роботі необхідно зазначити наступні:

- в огляді літератури бажано було б звернути увагу на оглядову роботу Singh, G. S., & Desta, Z. Y. (2012). Isatins As Privileged Molecules in Design and Synthesis of Spiro-Fused Cyclic Frameworks. *Chemical Reviews*, 112(11), 6104–6155. doi:10.1021/cr300135y, в якій показані основні підходи щодо формування спіроіндолів з різними розмірами циклів у спіропозиції;
- в розділі 1 автор, у більшості випадків, не вказує виходи продуктів реакції, значення замісників; зустрічаються помилки у назвах сполук, наприклад, сполука 1.39 (2-амінопіридин, а по тексту піперидин), сполука 1.52, тощо;
- автор не завжди вірно та коректно називає синтезовані сполуки згідно міжнародної номенклатури;
- на мою думку, не було необхідності в експериментальній частині наводити методики синтезу кожної сполуки, з врахуванням того, що вони подібні;
- не зовсім зрозуміло, чому автор розпочав оптимізацію методики трикомпонентної однореакторної конденсації ізатину, амінокислот та похідних малеїніміду, саме на прикладі *N,N'*-гексаметилен-*bis*-малеїніміду;
- автору у роботі необхідно було більше уваги приділити обговоренню взаємозв'язку «будова-дія» та дослідити гостру токсичність найактивнішої сполуки, яка рекомендована для подальших досліджень на антиінфламаторну активність.

Хотілось також почути думку автора щодо ряду моментів у дисертації:

- враховуючи значний хімічний потенціал малеїнової кислоти на амінів, чому було обрано для досліджень тільки три диполярофіла;
- стереоселективності протікання реакції, так як дане питання у дисертаційній роботі зовсім не обговорюється. Зазначене є досить важливим при обговоренні біологічної активності.

**8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження.** В результаті проведення досліджень одержані нові науково обґрунтовані результати в галузі спрямованого синтезу нових БАР у ряду моно- та *bis*-похідних спіро-2-оксоіндол[3,3- $\square$ ]піролу, а саме препаративні методики синтезу, результати протипухлинної та протизапальної активності, виявлені закономірності структура-активність, які мають теоретичне та практичне значення для подальших наукових досліджень в цьому напрямку.

Розширити ряд різноманітних біс-похідних малеїніміду, які як диполярофіли утилізувати у реакції трикомпонентної конденсації з ізатинів та  $\alpha$ -амінокислотами, для більш широкої структурної модифікації біс-(спіроіндол-3,3'-піроло[3,4-с]піролів – перспективних хіміотерапевтичних засобів.

**9. Висновок про відповідність дисертації вимогам Положення.** Підсумовуючи наведені факти, можна зробити висновок, що дисертаційна робота **Сюмки Євгенії Ігорівни** «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості моно- та біс-похідних спіро-2-оксоіндол[3,3']піролу» є закінченою науковою працею; за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, теоретичним та практичним значенням, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків відповідає вимогам Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України 567 від 24.07.2013 р. зі змінами, щодо кандидатських дисертацій, а її автор **Сюмка Євгенія Ігорівна** заслуговує присвоєння наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

Завідувач кафедри органічної і біоорганічної хімії  
Запорізького державного медичного університету  
д.фарм.н., професор



Офіційний підпис **С.І. Коваленко**  
ПІДТВЕРДЖУЮ  
Завідувач кафедри Запорізького  
державного медичного університету  
24 04 20 19 Підпис