

**Рішення**  
**спеціалізованої вченої ради**  
**про присудження ступеня доктора філософії**

Спеціалізована вчена рада ДФ 64.605.060 Національного фармацевтичного університету, м. Харків

\_\_\_\_\_ прийняла рішення

про присудження ступеня доктора філософії галузі знань 22 – Охорона здоров'я

на підставі прилюдного захисту дисертації " Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил-(алкіл)амідів(2,4-діоксо-/2-тіо-4-оксо)-хіназолін-3-іл)оцтових кислот"

за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація

" 20 " червня \_\_\_\_\_ 2023 року.

Ель Кайал Вассім Мохамад \_\_\_\_\_ 1975 року народження,

громадянин Ліванської Республіки \_\_\_\_\_,

освіта вища: закінчив у 2001 році Вітебський державний медичний інститут \_\_\_\_\_

за спеціальністю Фармація \_\_\_\_\_

Працює завідувачем в аптеці, м. Беднаель (Ліванська Республіка) \_\_\_\_\_

з 2001 р. до цього часу.

Дисертацію виконано у Національному фармацевтичному університеті, МОЗ України, м. Харків

Науковий керівник (керівники) Северіна Ганна Іванівна, доктор фармацевтичних наук, доцент, Національний фармацевтичний університет, доцент закладу вищої освіти кафедри фармацевтичної хімії \_\_\_\_\_

Здобувач має 15 наукових публікацій за темою дисертації, з них 2 статті у періодичних наукових виданнях інших держав, 1 стаття у наукових фахових виданнях України, = монографій (зазначити три наукові публікації):

1. El Kayal W. M., Shtrygol S. Y., Zalevskiy S. V., Shark A. A., Tsyvunin V. V., Kovalenko S. M., Bunyatyan N. D., Perekhoda L. O., Severina H. I., Georgiyants V. A. Synthesis, in vivo and in silico anticonvulsant activity studies of new derivatives of 2-(2,4-dioxo-1,4-dihydroquinazolin-3(2H)-yl)acetamide. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 180. P. 134–142.
2. El Kayal W., Severina H., Tsyvunin V., Zalevskiy S., Shtrygol' S., Vlasov S., Golovchenko O., Kovalenko S., Georgiyants, V. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(2,4-dioxo-1Hquinazolin-3-yl)acetamide novel 1-benzylsubstituted derivatives. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 1(35). P. 58–69.

3. Shtrygol' S., Zalevskiy S., Mishchenko M., Shtrygol D., Severina H., El Kayal W., Georgiyants V. Promising anticonvulsant N-[(2,4-dichlorophenyl)methyl]- 2-(2,4-dioxo-1H-quinazolin-3-yl)acetamide: dose-dependent study and evaluation of anticonvulsant action spectrum in vivo and in silico. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2022. Vol. 71. P. 224-233.

У дискусії взяли участь голова і члени спеціалізованої вченої ради та присутні на захисті фахівці

- Голік М. Ю., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, фармацевтичний факультет, декан, **позитивний із зауваженнями**:
  1.  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектри та хроматомас-спектри наведено не для усіх синтезованих речовин.
  2. В розділах опис  $^1\text{H}$  ЯМР спектрів різняться, варто було б уніфікувати та фіксувати область резонування сигналів протонів від слабкого до сильного поля або навпаки.
  3. В схемах та малюнках зустрічаються назви замісників та реактивів англійською мовою.
  4. У тексті дисертації зустрічається чимало запозиченої англійської термінології.
- Лега Д. О., кандидат фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра загальної хімії, доцент закладу вищої освіти, **позитивний із зауваженнями та запитаннями**:
  1. За текстом роботи зустрічаються не дуже вдалі та некоректні фрази, як то: “реакція амінування” (с. 95, 160), “хіназолін з бензанельованим аналогом пирімідину” (с. 22, 58), “ $\text{R}^1=\text{Ben, But}$ ” (с. 32), “t-But” (с. 38), “1-нафталенметанолу” (с. 33), “молекулярні маси одержаних похідних 3.7-3.24 підтверджено” (с. 77), “метилового ефіру” замість естеру (с. 109), “ $89,0\pm 90,0^\circ\text{C}$ ” (с. 109), “1-ацетамідні похідні”, “1-метилбензенові похідні” (с. 120).
  2. У дисертації зустрічаються деякі описки та неточності: “GAA — концентрована оцтова кислота” замість крижаної оцтової кислоти (с. 19), на схемі 1.19 помилкова структура продукту 1.46 та назва для сполуки 1.43 у описі за текстом; ЯМР-спектрометр Varian Mercury-400 має робочу частоту 400 МГц, хоча в експериментальній частині скрізь наведено 500 МГц (с. 85); некоректний зсув “1176,7 (C=S)” для сполуки 3.9; для сполук 4.16 та 4.18 наведено помилкові значення елементного складу.
  3. Було б доцільно у додатках (або основному тексті) навести 298 сполук із віртуальної бібліотеки з даними енергій зв'язування на основі проведеного молекулярного докінгу. Цікаво також було б включити до обговорення структурні особливості тих сполук за масиву 298, які мали низький рівень зв'язування з мішенню згідно з докінговими дослідженнями.
  4. Речення «Серед 2-тіоксопохідних хіназоліну спрогнозовано високі значення скорингової функції до ГАМКА рецептору ( $>-7,7$  ккал/моль), що виявилось дещо неочікуваним через літературні дані щодо їх можливого ГАМКергічного впливу (табл. 2.1)» (с. 69), «Розрахунок RMSD – онлайн ресурс ProFit Results» (с. 72) потребують посилання на літературне джерело.
  5. Не зовсім виправдана фраза на сторінці 100 «За показником летальності прослідковується кореляція між збільшенням карбонового ланцюга в ацетамідному залишку та зменшенням летальності в ряду  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$   $>\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$   $>\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$ », оскільки для бензильної та фенетильної похідної ці значення однакові.

6. Фраза «наявність тіоксо-групи є небажаною в структурі антиконвульсантів та призводить до втрати активності» є дуже категоричною, оскільки ця закономірність виявляється лише у випадку досліджуваних хіназолінів.
  7. Чи не розглядали Ви віртуальний скринінг та модифікацію досліджуваних сполук/хітів шляхом заміни анельованого бензенового ядра на його гетероаналог? Тим паче, що синтетичні підходи, які було окреслено у цій статті будуть чудовим інструментом для реалізації цієї стратегії.
  8. Чи не було спроб масштабувати синтез кислоти **3.3**, для застосування методології паралельного синтезу амідів **3.7-3.24**? (с. 85)
  9. Як Ви вважаєте, чи чистота 94+% достатня для проведення біологічних досліджень та надійних висновків із залежності «структура-активність» (на прикладі таблиці 4.1)?
  10. На с. 120 «Вибір радикалів в арильному фрагменті базувався на літературних даних та власних результатах досліджень щодо впливу замісників на протисудомну активність». Чому у цьому розділі Ви перейшли до емпіричного підходу, якщо у попередніх розділах було показано ефективність методології «докінг→синтез→*in vivo* дослідження»? Тим паче, що у розділі 2 було проведено докінг для подібних сполук (групи III та IV).
- Лесик Р. Б., доктор фармацевтичних наук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії, завідувач, **позитивний із зауваженнями**:
    1. У дисертації зустрічаються терміни, які є дослівною “калькою” з англійської мови, наприклад, “білдинг блоки” чи “скафолд”. Така термінологія не є оправданою, тому що в українській науковій мові є відповідні терміни, наприклад, “структурні блоки”, “базова структура” тощо.
    2. Спектри  $^{13}\text{C}$  ЯМР повинні бути наведені з точністю до одного знаку після коми (розділи 3-5).
    3. Враховуючи, що стратегія дослідження базується на формуванні дистальної зони для хіназолінового каркасу як додаткового домену водневих зв'язків варто було б провести синтез різноманітних дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)алканкарбонових кислот, дослідивши в реакції гетероциклізації 2-ізотіоціанобензойної кислоти різноманітні амінокислоти, а не тільки гліцин. Це, окрім хімічної складової, дозволило б розширити варіабельність кореляції “структура-дія”.
    4. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки.
  - Коваленко С. І., доктор фармацевтичних наук, Науково-дослідний інститут хімії та геології Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара, провідний науковий співробітник, **позитивний із зауваженнями**:
    1. У роботі містяться дрібні граматичні помилки, є поодинокі похибки у рисунках (рис. 4.7 обговорюється сполука 3.13, замість 4.13), у таблиці 5.5 обговорюється сполука 5.5, замість 4.15), в огляді літератури (розділ 1) відсутні дані щодо виходів продуктів реакції, не завжди вірно трактуються замісники (4-FPh, більш вірно 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> та інші).
    2. В огляді літератури автором не повно розкриті методи одержання хіназолінонів [He L., Li H., Chen J., Wu X.-F. (2014). Recent advances in 4(3*H*)-quinazolinone syntheses. *RSC Adv.*, 4(24): 12065-12077. <http://dx.doi.org/10.1039/c4ra00351a>], потенціал природних сполук [Kshirsagar U. A. (2015). Recent developments in the chemistry of quinazolinone alkaloids.

*Organic & Biomolecular Chemistry*, 13(36), 9336-9352.  
<http://dx.doi.org/10.1039/c5ob01379h>] та протисудомних агентів даного класу сполук [Vinod G Ugale I, Sanjay B Bari (2014). Quinazolines: new horizons in anticonvulsant therapy. *Eur J Med Chem*, 80: 447-501. DOI:10.1016/j.ejmech.2014.04.072]. На мою думку, це не було враховано при синтезі вихідних сполук, а саме (2,4-діоксо-/2-тіо-4-оксо)-хіназолін-3-іл)оцтових кислот. Для синтезу відповідних кислот можна було б використати значно ширший набір вихідних сполук (бензоксазони, ізотівий ангідрид) та реагентів (карбон дисульфід, ксантогенати амінокислот, етил 2-ізотіоціанатоацетати, етил 2-ізотіоціанатоацетати, що більш прикрасило б хімічну частину дослідження.

- Георгіянц В. А., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра фармацевтичної хімії, завідувач, **позитивний без зауважень**;
- Перехода Л. О., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра медичної хімії, завідувач, **позитивний без зауважень**;
- Сидоренко Л. В., доктор фармацевтичних наук, Національний фармацевтичний університет, кафедра фармацевтичної хімії, професор закладу вищої освіти, **позитивний без зауважень**.

Результати відкритого голосування:

"За" 5 членів ради,

"Проти" немає членів ради

На підставі результатів відкритого голосування спеціалізована вчена рада присуджує  
Ель Кайалу Вассіму Мохамату

ступінь доктора філософії з галузі знань 22 – Охорона здоров'я

за спеціальністю 226 – Фармація, промислова фармація

Голова спеціалізованої  
вченої ради



Людмила СИДОРЕНКО