

## ВІДГУК

офіційного опонента – завідувача кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктора фармацевтичних наук, професора Лесика Романа Богдановича на дисертаційну роботу Ель Кайал Вассім Мохамادا на тему “Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил-(алкіл)амідів(2,4-діоксо-/2-тіо-4-оксо)-хіназолін-3-іл)оцтових кислот”, подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.060 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

**Актуальність теми.** Дисертаційна робота Ель Кайал Вассім Мохамادا на тему “Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил-(алкіл)амідів(2,4-діоксо-/2-тіо-4-оксо)-хіназолін-3-іл)оцтових кислот” присвячена актуальній темі сучасної фармацевтичної науки – спрямованому пошуку потенційних антиконвульсантів серед актуальної групи гетероциклічних сполук. Дизайн рецензованого дослідження полягав у реалізації сучасної концепції раціональних підходів до оптимізації «хіназолінової» матриці з метою досягнення необхідного фармакологічного профілю і одержання нових «малих молекул» як прототипів потенційних лікарських засобів. Вибір об'єктів дослідження і постановка завдання є вдалими і аргументованими. Робота є логічним продовженням одного з найбільш успішних напрямків харківської наукової школи - пошуку нових протисудомних засобів. Харківські науковці досягнули суттєвого прогресу у дизайні потенційних антиконвульсантів, серед яких як структурно прості бензиламіді, так і оригінальні неконденсовані та конденсовані похідні піридину та хіназоліну. Враховуючи наведене, автор мав суттєву теоретичну платформу для продовження досліджень, що без сумніву було ключовим аргументом при плануванні рецензованої роботи, враховуючи революційні зміни у підходах до спрямованого пошуку потенційних «лікоподібних молекул». Як об'єкти досліджень автор обрав похідні хіназоліну. Хіназолінове ядро є "структурною матрицею" природних алкалоїдів рослинного, мікробіологічного та тваринного походження, що є суттєвим аргументом для пошуку синтетичних і напівсинтетичних біологічно активних молекул. Крім того, зазначені гетероцикли характерні синтетичною доступністю, імовірним афінитетом на рівні «привілейованих структур» (“privileged scaffolds”) до відомих біомішеней (ферменти біосинтезу арахідонової кислоти, PGE<sub>2</sub>, фосфоінозитид-3-кіназа, АМРА рецептори, TNF $\alpha$ , тощо), а також значним потенціалом, власне, для тематики фармакотерапії епілепсії. Все це зумовлює актуальність рецензованого дослідження, яке, окрім поступу у фармацевтичній науці, має суттєве соціальне

навантаження. Епілепсія – одне з найбільш поширених та складних захворювань центральної нервової системи, що потребує постійного вдосконалення арсеналу ефективних лікарських засобів. Тому опрацювання раціональних підходів до дизайну потенційних антиконвульсантів з використанням інноваційних методів медичної хімії є безперечно важливим і сучасним науковим підходом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету за темою: «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних органічних речовин та їх фокусованих комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації 0114U000944).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Хотів би відмітити декілька принципових її моментів.

- У загальному дисертант реалізував системний підхід до пошуку потенційних антиконвульсантів гетероциклічної структури, що безсумнівно є певним вкладом у фармацевтичну хімію.
- Розроблено методи синтезу та функціоналізації 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)оцтової кислоти та її 2-тіоксоаналогу, що відкриває шлях до одержання фармакологічно важливих похідних, які неописані в доступній хімічній літературі.
- На основі синтетичних та фармакологічних досліджень сформовано оригінальну зфокусовану комбінаторну бібліотеку, що містить моно-та діамідні похідні хіназолінового ряду для можливої оптимізації сполук з антиконвульсантною дією.
- Вперше запропоновано та експериментально доведено ефективність стратегії поетапного застосування *in silico* визначення афінності до біомішені та *in vivo* експериментів щодо встановлення механізму антиконвульсантної дії "малих молекул", а також раціонального дизайну сполук-лідерів в межах окремих груп споріднених гетероциклів.
- Експериментально встановлено недоцільність введення бензильних та арилацетамідних радикалів у 1 положення 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)ацетамідів для потенціювання антиконвульсантної дії.
- У результаті поглиблених фармакологічних досліджень ідентифіковано високоактивний "кандидат у лікарські засоби" - 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)-*N*-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід, який має всі підстави бути розглянутим на предмет подальшого детального вивчення.

Новизна ті пріоритет рецензованого дослідження захищено патентом України на корисну модель.

**Практичне значення одержаних результатів.** У роботі наведено системне дослідження фізичних, хімічних та біологічних властивостей амідів хіназолінового ряду. Загалом дисертант одержав 49 оригінальних сполук, які є новими та цікавими як для хімії гетероциклічних сполук, так і для сучасної фармацевтичної науки. Виявлено ряд високоактивних та малотоксичних

субстанцій з перспективною антиконвульсантаю дією. На основі детального аналізу кореляції «структура-активність» сформульовано прогностичні характеристики для дизайну потенційних лікарських засобів для фармакокорекції епілесії. Фрагменти роботи впроваджено в навчальний та науковий процеси ряду ВНЗ України.

Вважаю за необхідне відзначити запропоновану сучасну стратегію спрямованого дизайну потенційного антиконвульсанта, що полягала у логічному поєднанні гнучкого молекулярного докінгу *in silico*, тонкого органічного синтезу та фармакологічних досліджень *in vivo*.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Достовірність одержаних дисертанткою результатів не викликає сумніву, тому що для їх інтерпретації використано сучасний пакет фізико-хімічних методів аналізу та загальноприйняті підходи до встановлення біологічних і фармакологічних властивостей синтезованих сполук. Структура, склад і чистота гетероциклічних похідних надійно підтверджена елементним аналізом, хромато-мас-спектрометрією та спектрами ЯМР. Молекулярне моделювання *in silico* здійснено з використанням сучасного пакету програмного забезпечення (AutoDock Vina, BioviaDraw 2021R2, Chem3D, HyperChem 7.5, Discovery Studio Visualizer 2021). Фармакологічні дослідження проведено коректними методами з використанням традиційних та загальноприйнятих методик встановлення антиконвульсантаю активності сполук. Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах.

**Повнота викладення дисертації в опублікованих працях.** За матеріалами дисертації опубліковано 3 наукові роботи у наукових фахових виданнях (1 стаття- Q1, 2 статті – Q3), 11 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Серед друкваних праць автора вважаю за необхідне виділити статтю в «European Journal of Medicinal Chemistry» (IF = 7,088), яка високопрофесійно презентує системне впровадження тріади молекулярне моделювання – синтез – фармакологічні дослідження до раціонального дизайну антиконвульсантів на основі «хіназолінової» матриці. Стаття, опублікована в одному з елітних журналів з медичної хімії, свідчить про фаховість дисертанта і достойний рівень його наукових досліджень.

**Оцінка структури та змісту дисертації.** Дисертація оформлена згідно з Вимогами до оформлення дисертації, затвердженими наказом Міністерства освіти та науки № 40 від 12.01.2017 р.

Робота викладена на 188 сторінках машинописного тексту (основний текст -161 с), складається з анотації, вступу, п'яти розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 159 найменувань.

У першому розділі охарактеризовано основні методи синтезу та перетворень різноманітних похідних хіназолін-4(3H)-ону, а також проведено критичну оцінку і проаналізовано сучасні тенденції у фармакологічних дослідженнях «лікоподібних молекул» на основі зазначеної гетероциклічної системи.

У **другому розділі** описано запропоновані *in silico* алгоритми для відбору ключових «структурних матриць» для спрямованого синтезу та вивчення антиконвульсантних властивостей нових молекул. Методом молекулярного докінгу згенеровано 298 структур-лігандів та спрогнозовано афінність структур-лігандів до сайтів бенздіазепінів ГАМК<sub>A</sub> рецептора, інгібіторів NMDA та AMPA-рецепторів, а також карбонангідрази II.

**Третій розділ** дисертації присвячений синтезу похідних 2-тіоксохіназолін-4(3*H*)-ону та вивченню їх антиконвульсантної активності.

У **четвертому розділі** представлено оригінальні методи синтезу 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)оцтової кислоти та методи функціоналізації зазначеного реагента за карбоксильною групою. Дотримуючи загального плану досліджень у розділі наведено дані фармакологічної активності синтезованих сполук.

У **п'ятому розділі** охарактеризовано методи перетворення сполуки-лідера 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду за положенням 1 базової гетероциклічної системи. Показано, що зазначене ускладнення структури не приводить до підвищення протисудомних властивостей.

Висновки добре сформульовані, відповідають поставленим завданням і змісту дисертаційної роботи. Під час рецензування дисертації та публікацій здобувача порушень академічної доброчесності (фабрикації, фальсифікації) не було виявлено.

**Зауваження щодо змісту та оформлення дисертації.** Дисертаційна робота написана сучасною науковою мовою, логічно викладена та добре структурована. Загальна оцінка роботи безумовно є позитивною. Проте поряд з позитивними характеристиками дисертації варто відмітити деякі зауваження:

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 <sup>13</sup>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.

Запитання:

1. У роботі представлено потужний антиконвульсант - 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)-N-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетамід. Яка

Ваша думка щодо подальших експериментальних досліджень. Які можуть бути напрямки оптимізації сполуки-лідера?

2. Враховуючи поліфармакологічні властивості похідних хіназоліну чи є у Вас гіпотези щодо інших видів біологічної активності синтезованих Вами молекул. Чи не є передбачуваною мультитаргетність одержаних похідних?

Наведені зауваження і запитання мають характер наукової дискусії і жодним чином не впливають на високу оцінку дисертаційної роботи.

**Рекомендації щодо використання результатів дослідження.** Запропоновані дисертантом методи синтезу, планування, логіка і тактика експерименту при незначній адаптації та вдосконаленні можуть бути з успіхом застосовані у практичній діяльності вузькоспеціалізованих наукових груп. Необхідно продовжити поглиблені дослідження 2-(2,4-діоксо-1,4-дигідрохіназолін-3(2*H*)-іл)-*N*-[(2,4-дихлорофеніл)метил]-ацетаміду як прототипу потенційного протисудомного лікарського засобу. Впровадження результатів дослідження у навчальний процес слід продовжити при викладанні професійно-орієнтованих дисциплін фармацевтичного та хімічного профілю.

**Висновок.** За результатами аналізу дисертаційної роботи Ель Кайал Вассім Мохамад на тему “Синтез, фізико-хімічні та фармакологічні властивості арил-(алкіл)амідів(2,4-діоксо-/2-тіо-4-оксо)-хіназолін-3-іл)оцтових кислот”, наукових публікацій, в яких висвітлені основні її положення, можна зробити висновок, що за обсягом проведених досліджень, актуальністю, науковою новизною, практичною значимістю, ступенем обґрунтованості наукових положень та висновків вона відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор, Ель Кайал Вассім Мохамад, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація” галузі знань 22 “Охорона здоров’я”.

**Офіційний опонент:**

завідувач кафедри фармацевтичної,  
органічної і біоорганічної хімії  
Львівського національного медичного  
університету імені Данила Галицького  
доктор фармацевтичних наук, професор

  
Роман ЛЕСИК

Підпис д.фарм.н., проф. Романа Лесика засвідчую

Вчений секретар ЛНМУ імені  
Данила Галицького, к.філол.н., доц.

  
Світлана ЯГЕЛО

