

## ВІДГУК

рецензента – професора кафедри загальної хімії Національного фармацевтичного університету, доктора фармацевтичних наук, професора Голіка Миколи Юрійовича на дисертаційну роботу Семенця Антона Павловича на тему “Молекулярне моделювання та синтез біологічно активних речовин ноотропної дії в ряду похідних -R-1-бензилпіролідін-2-ону”, подану у спеціалізовану вчену раду ДФ 64.605.077 Національного фармацевтичного університету МОЗ України, що утворена для розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття наукового ступеня доктора філософії з галузі знань “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

**Актуальність теми.** Актуальність рецензованої дисертаційної роботи Антона Павловича Семенця визначається тим, що вона присвячена вирішенню однієї з пріоритетних проблем в сфері охорони здоров'я – створенню оригінальних конкурентоздатних лікарських засобів. Незважаючи на насиченість фармацевтичного ринку ноотропними засобами, проблема створення нових препаратів, які б мали високу селективність та кращі параметри безпеки, залишається актуальною. Наразі існує декілька підходів до пошуку нових БАР, й один із можливих векторів пошуків пропонує дисертаційна робота Антона Павловича Семенця, де автор намагається модифікувати структуру бензилпіролідін-2-ону введенням іншого біофорного фрагменту тріазольного циклу. Такий підхід до створення нових ліків є перспективним і досить поширеним. Висока реакційна здатність похідних бензилпіролідін-2-ону дає перспективи їх численних хімічних перетворень і синтезу великої кількості функціональних похідних на їх основі, що підводить до логічного висновку про доцільність продовження досліджень в цьому напрямку. Тому досить логічною виглядає спроба дисертанта покращити фармакологічні параметри Небрацетама шляхом введення в його бензильний залишок радикалів різної електронної природи. Така модифікація вже відомої сполуки може покращити її фармакологічні характеристики, або розширити спектр біологічної активності її функціональних похідних.

Враховуючи все наведене новизна та актуальність тематики досліджень Антона Павловича Семенця не викликають сумнівів.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.** Дисертаційна робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Органічний синтез та аналіз БАР, розробка лікарських засобів на основі синтетичних та напівсинтетичних субстанцій» (№ державної реєстрації 0114U000943) та «Молекулярний дизайн і цілеспрямований синтез нових біологічно активних

органічних речовин та їх комбінаторних бібліотек» (№ державної реєстрації

**Наукова новизна одержаних результатів.** Наукова новизна роботи не викликає сумнівів. Хотів би відмітити декілька вагомих наукових здобутків дисертації;

- Дисертантом за допомогою класичних та удосконалених методів синтезу синтезовано нові похідні 4-(амінометил)-1-R-бензилпіролідін-2-ону; вперше запропоновано умови проведення альтернативного, більш екологічного методу їх синтезу;
- Розроблений препаративний метод синтезу похідних 1-бензил-4-(4-R-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піролідін-2-ону;
- Досліджено умови реакції амідування 2-[3-(1-бензил-5-оксо-піролідін-3-іл)-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти та встановлено оптимальні умови утворення відповідних амідів;
- Вперше здійснено прогноз вірогідної ноотропної активності синтезованих похідних 4-R-1-бензилпіролідін-2-ону за допомогою методу молекулярного докінгу, встановлено елементи кореляції між структурою та біологічною дією, експериментально доведено ефективність прогнозу;
- Запропоновано перспективну сполуку - 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідін-2-он, що має виразну ноотропну (антиамнестичну) активність, яка перевищує показники референс препарату Пірацетаму більше ніж у 2 рази.

Новизну рецензованого дослідження захищено патентом України на корисну модель (Пат. № 153961).

#### **Практичне значення одержаних результатів.**

Розроблено препаративні методики синтезу похідних 4-(амінометил)-1-R-бензилпіролідін-2-ону, 1-бензил-4-(4-R-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піролідін-2-ону та амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксо-піролідін-3-іл)-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти. Запропоновані дисертантом препаративні методики синтезу, результати біологічного скринінгу детальний *in silico* аналіз геометричного розташування досліджуваних молекул в сайтах ноотропних мішеней та виявлені закономірності зв'язку «структура-ноотропна активність» похідних 4-R-1-бензилпіролідін-2-ону можуть бути корисними при формулюванні рекомендацій до раціонального дизайну лікарських засобів ноотропної дії. Запропонована для подальших експериментальних досліджень та запатентована перспективна сполука 4-бензил-1-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідін-2-он.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій дисертації, їх достовірність.** Дисертаційна робота добре спланована, вдало обрано об'єкти дослідження, коректно підібрані методи хімічної модифікації та фізико-хімічних досліджень, спрямовані на встановлення структури синтезованих сполук.

Структура дисертаційної роботи логічна, вона дозволила розкрити тему в повному обсязі і співмірно поставленим завданням. В роботі чітко сформульована мета та конкретизовані завдання, рішення яких забезпечило її досягнення. На підставі того факту, що дисертант досліджує всі синтезовані сполуки, використовуючи найбільш інформативні та достовірні сучасні фізико-хімічні методи дослідження (спектроскопія  $^1\text{H}$  ЯМР та  $^{13}\text{C}$  ЯМР, хромато-мас-спектрометрія), структури всіх одержаних сполук не викликають сумнівів. Достовірність одержаних у роботі результатів біологічних досліджень також є безсумнівною, оскільки всі експериментальні дослідження виконані з використанням сучасних загально прийнятих методів і коректних підходів до встановлення антиамнестичної активності сполук. Використання молекулярного моделювання та розрахунків докінгових досліджень дозволило об'єктивно окреслити оптимальні напрямки досліджень, значно звузити ділянку наукового пошуку та обрати найбільш перспективні структури в ряду похідних -R-1-бензилпіролідін-2-ону. Робота ілюстрована достатньою кількістю рисунків та таблицями, що підтверджує достовірність і значущість проведених експериментів.

**Повнота викладення дисертації в опублікованих працях.** Результати науково-дослідної роботи представлені в опублікованих статтях у фахових виданнях та тезах науково-практичних конференцій. За матеріалами дисертації опубліковано 2 наукові роботи у наукових фахових виданнях (журнали Q1 та ), 12 тез доповідей на наукових конференціях, отримано 1 патент України на корисну модель.

**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 169 сторінках (основний текст - 130 с), складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 144 найменування.

У **вступі** до дисертації наведені дані, що обґрунтовують актуальність проблеми та мету роботи, згідно з якою сформульовані необхідні завдання.

У **першому розділі** автором охарактеризовано асортимент, хімічну структуру та механізми дії різних груп сучасних ноотропних лікарських засобів.

У **другому розділі** описано матеріали та методи дослідження, наведено експериментальні методики, які були використані в процесі виконання дисертаційної роботи.

**Третій розділ** присвячений розробці методів синтезу похідних 4-(амінометил)-1-R-бензилпіролідін-2-ону, 1-бензил-4-(4-R-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піролідін-2-ону та амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксопіролідін-3-іл)-5-сульфоніліден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти, дослідженню їх спектральних характеристик та підтвердженню структури.

У четвертому розділі наведено результати *in silico* докінгових досліджень, на основі результатів яких, серед синтезованих похідних обрано сполуки для проведення *in vivo* досліджень ноотропної активності. Проведена *in silico* оцінка токсичності та обґрунтовано вірогідні механізми реалізації антиамнестичного ефекту перспективними сполуками. Проведені розрахунки рядів стандартних параметрів фармакокінетичного профілю, які показують перспективність даного класу сполук як потенційних ліків.

Усі наукові положення і висновки, що були сформульовані дисертантом, ґрунтуються на результатах теоретичних та експериментальних досліджень, сформульовані чітко, коректно і лаконічно, є науково обґрунтованими та базуються на системності наукового викладу проведеної роботи. Поставлені в роботі завдання реалізовані на високому науковому рівні. Під час рецензування дисертації та публікацій здобувача порушень академічної доброчесності 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. Але у процесі ознайомлення з нею виникло декілька зауважень.

1. Автором розроблений та оптимізований альтернативний спосіб одержання аналогів Небрацетаму, але недоліки та переваги класичного базового способу отримання самого Небрацетаму розглянуто недостатньо;
2. На мій погляд, обґрунтовуючи дизайн дослідження, було б доцільним, пояснити вибір введених в бензольний фрагмент Небрацетаму замісників та проаналізувати вплив введених замісників на виходи кінцевих продуктів ;
3. При доведенні будови синтезованих амідів 2-[3-(1-бензил-5-оксопіролідин-3-іл)-5-сульфонілден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-4-іл]оцтової кислоти **3.21(a-j)**, що мають у своїй структурі окрім метиленових груп піролідинового циклу, ще дві метиленові групи, бажано було б теоретично обґрунтувати віднесення їх сигналів на спектрах  $^1\text{H}$  ЯМР;
4. У дисертаційній роботі поряд з сучасною номенклатурою ІЮПАК інколи зустрічаються тривіальні назви, також присутні поодинокі друкарські помилки.

Наведені зауваження мають характер наукової дискусії і не впливають на високу оцінку рецензованої 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 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфанілден-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-3-

іл}піролідин-2-ону як прототипу потенційного ноотропного лікарського засобу. Результати досліджень слід впровадити до навчального процесу при викладанні таких дисциплін як органічна хімія, медична хімія, фармацевтична хімія

**Висновок.** За результатами аналізу дисертаційної роботи Семенця Антона Павловича на тему “Молекулярне моделювання та синтез біологічно активних речовин ноотропної дії в ряду похідних 4-R-1-бензилпіролідин-2-ону”, 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, Семенець Антон Павлович, заслуговує на присудження ступеня доктора філософії за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація” галузі знань 22 “Охорона здоров’я”.

**Рецензент:**

Професор кафедри загальної хімії  
Національного фармацевтичного університету  
доктор фармацевтичних наук, професор



Микола ГОЛІК

Підпис д.фарм.н., професора ЗВО Миколи Голіка підтверджую:

Начальник відділу кадрів НФаУ



Орина ПРИСТЧ