

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 Семенця Антона Павловича на тему “Молекулярне моделювання та синтез біологічно активних речовин ноотропної дії в ряду похідних 4-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 22 “Охорона здоров'я” за спеціальністю 226 “Фармація, промислова фармація”

Актуальність теми. Дисертаційна робота Семенця Антона Павловича на тему “Молекулярне моделювання та синтез біологічно активних речовин ноотропної дії в ряду похідних 4-R-1-бензилпіролідін-2-ону” присвячена актуальній темі сучасної фармацевтичної науки – спрямованому пошуку фармакологічно важливих молекул серед актуальної групи гетероциклічних сполук. Дизайн рецензованого дослідження полягав у реалізації сучасної концепції раціональних підходів до оптимізації структурної матриці «рацетамів» як відомих ноотропів з метою досягнення необхідного фармакологічного профілю і одержання нових «малих молекул» як прототипів потенційних лікарських засобів. Вибір об'єктів дослідження і постановка завдання є вдалим і аргументованими. Робота є логічним продовженням одного з найбільш успішних напрямків харківської наукової школи - пошуку нових засобів, які впливають на ЦНС. 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 бензилпіролідін-2-ону та тріазолу. Рецензована робота є доволі успішною спробою реалізації сучасного гібрид-фармакофорного підходу, що полягав у поєднанні двох фармакологічно привабливих структур у одній гібридній молекулі для досягнення синергізму бажаного біологічного ефекту. Відомо, що бензилпіролідін-2-он лежать в основі цілої групи ноотропів, так званих рацетамів, серед яких лікарські засоби Пірацетам, Анірацетам, Оксирецетам, Прамірацетам, Фенілпірацетам та Небрацетам. З іншої сторони тріазольне кільце є відомим «привілейованим» структурним фрагментом у сучасній медичній хімії, для якого характерним є широкий діапазон біологічної дії - від антиоксидантної до протимікробної та протиракової. Тому поєднання зазначених гетероциклів в одній структурі виглядає цілком логічним. Важливим аспектом рецензованої роботи є факт відкритого питання щодо механізму дії

ноотропів, що є безперечним аргументом на предмет доцільності досліджень дисертанта. Враховуючи наведене новизна та актуальність тематики досліджень Антона 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 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 ноотропів гетероциклічної структури, що є певним вкладом у фармацевтичну хімію.
- Запропоновано ефективний підхід до синтезу 4-(амінометил)-1-бензилпіролідін-2-ону
- Розроблено методи синтезу та функціоналізації бензилпіролідін-2-он-тріазол гібридних молекул, 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 піролідін-тріазольні гібридні молекули для можливої оптимізації сполук з ноотропною дією.
- Вперше запропоновано та експериментально доведено ефективність стратегії поетапного застосування *in silico* визначення афінності до біомішені та *in vivo* експериментів щодо встановлення можливого механізму ноотропної дії "малих молекул".
- Експериментально встановлено доцільність введення тріазольних структурних фрагментів у 4 положення 1-бензилпіролідін-2-онів для потенціювання ноотропної (антиамнестичної) дії.
- У результаті поглиблених фармакологічних досліджень ідентифіковано високоактивний "кандидат у лікарські засоби" - 1-бензил-4-{4-[2-оксо-2-(піперидин-1-іл)етил]-5-сульфаніліден-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл}піролідін-2-он, 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 функціональнозаміщених похідних 1-бензилпіролідін-2-онів. Загалом дисертант одержав 45 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 ноотропною (антиамнестичною) дією. На основі детального аналізу кореляції «структура-активність» сформульовано прогностичні характеристики для дизайну потенційних лікарських засобів для фармакокорекції природних метаболічних процесів у ЦНС, їх нормалізацію в умовах впливу стресу, а також нівелювання вікових змін діяльності мозку, тощо.

Вважаю за необхідне відзначити запропоновану сучасну стратегію спрямованого дизайну потенційного ноотропного лікарського засобу, 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 дисертантом 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 та розрахунки *in silico* здійснено з використанням сучасного пакету програмного забезпечення (AutoDock 4.2, онлайн-ресурси pkCSM та AdmetSAR, тощо). Фармакологічні дослідження проведено коректними методами з використанням традиційних та загальноприйнятих методик встановлення антиамнестичної активності сполук. Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах.

Повнота викладення дисертації в опублікованих працях. За матеріалами дисертації опубліковано 2 наукові роботи у наукових фахових виданнях (журнали Q1 та Q3), 12 тез доповідей на наукових форумах різного рівня. Серед друкованих праць автора вважаю за необхідне виділити статтю в «European Journal of Medicinal Chemistry» (IF = 6,7), яка високопрофесійно презентує системне впровадження тріади синтез – фармакологічні дослідження – *in silico* моделювання до раціонального дизайну ноотропів на основі «бензилпіролідінової» та «тріазольної» матриць. 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 169 сторінках машинописного тексту (основний текст - 130 с), складається з анотації, вступу, чотирьох розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 144 найменування.

У **першому розділі** охарактеризовано асортимент та особливості механізму дії сучасних ноотропних лікарських засобів, а також проведено критичну оцінку і важливі аспекти кореляції структура-дія зазначеної фармакотерапевтичної групи.

У другому розділі описано матеріали та методи дослідження, наведено експериментальні методики, які використано при реалізації дисертаційної роботи.

У третьому розділі представлено оригінальні методи синтезу похідних 4-аміно-1-бензилпіролідін-2-онів та методи їх трансформації у піролідін-тріазольні гібридні молекули.

У четвертому розділі наведено результати *in silico* та *in vivo* досліджень ноотропної активності синтезованих похідних, а також експериментально обґрунтовано можливі механізми реалізації ефекту сполуками-хітамі.

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 «органайзер» чи «скафолд». Така термінологія не є оправданою, тому що в українській науковій мові є відповідні терміни.
2. Схема 3.1 (с. 58) є малозрозумілою. Реагенти варто було б подати над стрілками, як це прийнято при наведенні перетворень такого типу (аналогічно до Схеми 3.2).
3. У спектрах ^1H ЯМР сигнал метиленової групи бензильного фрагменту (с. 62, табл. 3.2) більш вірно трактувати як два дублети з відповідними КССВ, а не як квартет (аналогічно до даних представлених в наступних таблицях).
4. Мультиплетні сигнали (дублети, триплети, квартети) варто представляти в одній манері як окремі значення, а не діапазон їх розташування (7.24 (кв, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H) а не 7.21-7.27 (кв, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); 7.15 (д, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H) а не 7.14-7.16 (д, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); тощо). Крім того, хімічні зміщення сигналів у спектрах ^1H ЯМР мають бути представлені з точністю до двох знаків після коми у всіх випадках.
5. Варто вживати термін «хімічне зміщення» а не «хімічний зсув» (спектри ЯМР), «кишення» а не «карман» (молекулярне моделювання).
6. У роботі зустрічаються поодинокі друкарські помилки.

Запитання:

1. У роботі представлено потужний ноотроп - 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-ону. Яка Ваша думка щодо подальших експериментальних досліджень. Які можуть бути напрямки оптимізації сполуки-лідера?

2. Чи розглядалися інші можливі методи синтезу 4-(амінометил)-1-R-бензилпіролідін-2-онів, зокрема одержання 4-хлорометилпохідних з подальшим амінуванням відомими методами?

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 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-ону як прототипу потенційного ноотропного 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 Семенця Антона Павловича на тему “Молекулярне моделювання та синтез біологічно активних речовин ноотропної дії в ряду похідних 4-R-1-бензилпіролідін-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”.

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