



РЕЦЕНЗІЯ

офіційного рецензента доцента кафедри природничих дисциплін для іноземних студентів та токсикологічної хімії

Запорізького державного медичного університету,

доктора фармацевтичних наук, доцента **Гоцулі Андрія Сергійовича**

на дисертаційну роботу **Красовської Наталії Ігорівни** «Карбоксилвмісні ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни та їх функціональні похідні: синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність», подану до захисту в спеціалізовану вчену раду ДФ 17.600.056 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України, що створена відповідно до наказу ректора Запорізького державного медичного університету МОЗ України від 16.02.2023 р. № 32 на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація»

Актуальність обраної теми

Похідні хіназоліну привертають значну увагу науковців і це пов'язано з наявністю цінних властивостей зазначеної гетероциклічної системи. Серед яких можна відзначити широкі можливості до різноманітних хімічних перетворень та високий потенціал щодо створення біоактивних молекул.

Поєднання хіназоліну з іншими гетероциклічними фрагментами з одночасною комбінацією з відомими фармакофорними групами значно підвищує перспективність наукової роботи. Саме такий напрямок виконання дисертаційної роботи було обрано Наталією Ігорівною.

Слід зазначити, що триазоло-хіназоліни та їх функціональні похідні як об'єкти досліджень є вдалим вибором, що пов'язано, перед усім, з можливістю одержання бажаних фармакофорних фрагментів з очікуваними властивостями.

Зазначені аспекти роботи говорять про досить високий рівень актуальності та є практично значимими для наукової сфери та практичної медицини і фармації.

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

Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету за темами: «Спрямований пошук біологічно активних речовин серед анельованих похідних хіназоліну та птеридину» (проблема «Фармація», № реєстрації 0117U006961; 2017-2021 рр.), «Дизайн і синтез конденсованих піримідинів та створення на їх основі потенційних лікарських засобів з протизапальною, нейро- та метаболітотропною дією» (державне фінансування, № реєстрації 0122U000584; 2022-2024 рр.).

Новизна дослідження та одержаних результатів

Вперше з використанням методології *in silico*, *in vitro*, *in vivo* та класичних методів синтезу одержано 92 сполуки серед карбоксилвмісних хіназолінів та споріднених гетероциклів, проведено узагальнення та систематизацію даних щодо фізико-хімічних властивостей та протизапальної активності, окреслені напрямки подальшої структурної модифікації та рекомендовано ряд активних сполук для подальших фармакологічних досліджень.

Практичне значення отриманих результатів

Розроблені препаративні методи синтезу та виявлені закономірності зв'язку «будова–активність» можуть бути використані для подальшого спрямованого пошуку протизапальних агентів серед невідомих карбоксилвмісних хіназолінів, [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів та їх функціональних похідних.

Проведене системне дослідження фізико-хімічних властивостей та спектральних особливостей синтезованих сполук є важливим для теорії та практики сучасної медичної хімії.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна

Алгоритм створення цільових продуктів хімічного перетворення є обдуманним та чітко спланованим, що дозволило своєчасно та у відповідності до вимог оформити дисертаційну роботу. Виважене поєднання опису механізмів наведених хімічних реакцій, спектральних характеристик та хроматографічних даних дозволяє висловити позицію щодо достовірності інтерпретації структури усіх без виключення сполук. Також не викликають сумніву результати, які були одержані в результаті *in silico* досліджень. Кожен етап моделювання фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів та їх результати мають послідовне викладення та чітке пояснення.

Наведені в роботі висновки є обґрунтованими та відповідають результатам описаних досліджень.

Структура і зміст дисертації

До структури дисертації входять анотації українською та англійською мовами, зміст, перелік умовних позначень, вступ, літературний огляд, матеріали та методи досліджень, розділи експериментально-синтетичних та предиктивно-біологічних досліджень, загальні висновки, список використаних джерел і додатки, що беззаперечно підкреслює класичний характер викладення матеріалу.

Літературний огляд представляє собою високоаналітичний погляд на сучасний стан досліджень, пов'язаних з створенням протизапальних лікарських засобів на основі хіназолін-4-ону та його 4-амінопохідних, конденсованих і спіро-конденсованих систем. Якісне викладення матеріалу аналізу друкованих джерел дозволяє легко визначитись з напрямком виконання експериментальної синтетичної та біологічної частини. У підсумку, автор зосереджує свою увагу на думці, що похідні зазначеної гетероциклічної системи є цікавими для створення високоефективних і малотоксичних протизапальних агентів.

Наступний розділ представляє собою послідовне викладення матеріалів та методів дослідження. Представлені синтетичні методи, які були використані під час виконання роботи та ґрунтовно описані методи

встановлення актуального рівня біологічних властивостей шляхом *in silico*, *in vitro* та *in vivo* досліджень.

У розділі «Розробка методів синтезу та модифікація 5-моно- та 2,5-дикарбоксивмісних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів, їх гідрованих та анельованих аналогів» чітко відтворено алгоритм пошуку оптимальних шляхів вирішення задач, які пов'язані з конструюванням перспективних з біологічної точки зору протизапальних агентів на основі триазоло-хіназолінових систем. Автор розкриває даний розділ у вигляді вдало створеного дизайну досліджень та інноваційно реалізованих стадій органічного синтезу, що дозволило з актуальними виходами одержати цільові 2-алкіл-(алкаріл-, карбоксиалкіл-)-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни, 2-арил-(карбоксифеніл-)[1,2,4]триазоло-[1,5-с]хіназоліни та бензил-, ариламінів ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-2-іл)алкіл-(арил-)карбонових кислот, а також напрямки хімічного перетворення ряду похідних шляхом деградації піримідинового циклу. Умови перебігу хімічних реакцій обговорено на високому професійному рівні. Важливі моменти доведення будови синтезованих речовин підкріплені необхідним графічним матеріалом.

У розділі «Біологічні властивості карбоксивмісних хіназолінів, конденсованих аналогів та споріднених гетероциклів» вдало представлений аналіз синтезованих похідних хіназоліну з використанням методології *in silico* (ADME-аналіз, молекулярний докінг, прогноз токсичності), *in vivo* (скринінг протизапальної активності), *in vitro* (інгібування ЛОГ-15) та SAR-аналіз (взаємозв'язок «структура-активність»). Вдало реалізовані автором *in silico* дослідження дозволили автору обрати найбільш перспективні сполуки для подальших наукових пошуків, що у підсумку дозволило підтвердити наявність вираженої протизапальної активності 4-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)-, 2-гідрокси-5-(2-(етоксикарбоніл)-5,6-дигідро-[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолін-5-іл)бензенової кислоти. Автор висловлює також думку з приводу механізму дії однієї з активних сполук, а

також наводить можливий взаємозв'язок структури синтезованих сполук з протизапальною активністю.

Кожен з розділів містить необхідні висновки, які надають загальну оцінку одержаним результатам.

Загальні висновки демонструють найважливіші наукові результати та їх кореляцію з завданнями, які були поставлені у даній дисертаційній роботі.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях

За темою дисертаційної роботи опубліковано 18 наукових праць, серед яких 3 статті опубліковані у фахових виданнях інших держав, що індексовані базою Scopus, 2 статті опубліковані у вітчизняних виданнях, одне з яких індексується WoS, 12 тез наукових конференцій і конгресів та 1 патент на корисну модель. Більшість наукових публікацій надруковано із співавторами, але чітко визначені особистий внесок та участь дисертантки.

Завершеність дисертаційної роботи та зауваження щодо її змісту та оформлення

Дисертаційна робота є завершеним науковим дослідженням, виконана на високому науковому рівні та викладена з використанням сучасної української термінології. У процесі рецензування зауваження щодо змісту роботи та її оформлення не виникли.

Проте у плані наукової дискусії хотілося б почути відповіді на нижче наведені запитання.

1. На рис. 3.7 надається схема поетапного одержання 2-арил-(карбоксифеніл-)[1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів. Один з проміжних етапів передбачав формування моноестерів (2-(хіназолін-4(3H)-іліден)гідразино-1-карбоніл)бензойних кислот. Синтезовані моноестери далі піддавались процесу гетероциклізації у льодяній оцтовій кислоті з утворенням одного продукту реакції. Але у випадку гетероциклізації сполуки 4.4 спостерігалось утворення суміші продуктів реакції. Чи вдалось встановити який продукт є основним у

зазначеному хімічному перетворенні? Чи можливе його виділити з реакційної суміші?

2. На рис 3.9 представлений імовірний механізм окиснювальної гетероциклізації, в якому у якості окисника був обраний бром, чому не був обраний йод в таких же умовах? Враховуючи, що в літературі описані галоциклізації з використанням йоду, чи не проводили Ви реакцію з цим галогеном?

3. В 3 розділі (підрозділ 3.2) Вами описано синтез ароматичних [1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназолінів з карбоксиалкільною групою у положенні 5 (сполуки 15.1, 15.2). У залежності від її довжини алкільного ланцюга зазначена реакція, відповідно до Ваших висновків, потребує більш виважених підходів та підбору певних умов. На Вашу думку з чим це може бути пов'язано?

У цілому наведені дискусійні питання не мають принципового характеру та жодним чином не зменшують наукової і практичної цінності отриманих автором результатів.

Дані про відсутність текстових запозичень та порушень академічної доброчесності (академічного плагіату, самоплагіату, фабрикації, фальсифікації)

За результатами тестування оригінального авторського тексту дисертаційної роботи не було виявлення ознак академічного плагіату, фабрикації та фальсифікації. Текст наданих матеріалів дисертації є оригінальним.

Висновок

Розглянувши дисертаційну роботу Красовської Наталії Ігорівни на тему «Карбоксилвмісні ([1,2,4]триазоло[1,5-с]хіназоліни та їх функціональні похідні: синтез, фізико-хімічні властивості та протизапальна активність» та наукові публікації за темою дослідження, вважаю, що робота є актуальною та значимою для розвитку фармацевтичного сектора України, є самостійною завершеною науковою працею, характеризується науковою новизною та практичною значущістю, відповідає поставленій меті та завданням.

Дисертаційна робота Красовської Н. І. повністю відповідає чинним 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 і вимогам оформлення дисертацій, затвердженим наказом Міністерства освіти і науки України від 12 січня 2017 р. № 40, а її автор – Красовська Наталія Ігорівна заслуговує на присудження ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація».

Офіційний рецензент

доцент кафедри природничих дисциплін
для іноземних студентів та токсикологічної хімії
Запорізького державного медичного університету,
д. фарм. н., доцент



ручний підпис _____

ПІДТВЕРДЖУЮ

А. С. Гоцуля

Handwritten signature: O.B. Stalnytska



На електронний документ накладено: 1 (Один) підписи чи печатки:
На момент друку копії, підписи чи печатки перевірено:
Програмний комплекс: eSign v. 2.3.0;
Засіб кваліфікованого електронного підпису чи печатки: ПТ Користувач ЦСК-1
Експертний висновок: №05/02/02-1424 від 05.04.2016;
Цілісність даних: не порушена;

Підпис № 1 (реквізити підписувача та дані сертифіката)
Підписувач: Гоцуля Андрій Сергійович 3018016975;
Належність до Юридічної особи: ;
Код юридичної особи в ЄДР: 3018016975;
Серійний номер кваліфікованого сертифіката: 3ED5083160DBC59B040000007B5A14003376D900;
Видавець кваліфікованого сертифіката: "Дія". Кваліфікований надавач електронних довірчих послуг;
Тип носія особистого ключа: Захищений;
Тип підпису: Кваліфікований;
Сертифікат: Кваліфікований;
Час та дата підпису: 12:17 07.03.2023;
Чинний на момент підпису. Підтверджено позначкою часу для даних від АЦСК (кваліфікованого надавача електронних довірчих послуг)