

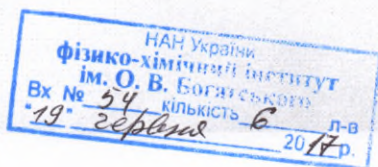
## ВІДГУК

на дисертаційну роботу Павловського Віктора Івановича **“ПОХІДНІ 1,4-БЕНЗДІАЗЕПІНУ ТА СПОРІДНЕНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ СТРУКТУРИ: СИНТЕЗ, ЗВ'ЯЗОК "СТРУКТУРА-ВЛАСТИВОСТІ" представлену на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – «біоорганічна хімія»**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я неврози і психопатії спостерігаються у 5-15% населення земної кулі. Транквілізатори є однією з найпопулярніших груп ліків. У розвинених країнах близько 20% населення приймає їх постійно і 30% - періодично. Для корекції тривожних станів з давніх часів використовувалися алкоголь та опіум. З початку ХІХ ст. використовували броміди, а з початку ХХ ст. барбітурати.

На даний час найбільш розповсюдженими синтетичними транквілізаторами є похідні бездіазепінів. Перший бенздіазепін (хлордіазепоксид) був синтезований в 1955 році Лео Стернбахом у фірмі Hoffmann-La Roche. Вже в 1960 році фірма випустила перший транквілізатор на основі бенздіазепіну, який отримав торгову марку «лібріум». Зараз у світі створено і використовується в медичній практиці понад півсотні бенздіазепінових транквілізаторів з різноманітною дією: анксиолітичною, снодійною, седативною, протисудомною, міорелаксантною.

Систематичні дослідження в галузі бенздіазепінових транквілізаторів проводяться у Фізико-хімічному інституті НАН України ім. О.В. Богатського під керівництвом академіка НАН України С.А. Андронаті. Кінцевою метою цих робіт є створення лікарських препаратів. Це велика робота. Вона виконувалась у тісній кооперації Інституту з ОНУ ім. І.І. Мечникова, ДП НДІ фармакології РАМН (Москва), ТДВ "ІНТЕРХІМ" та іншими організаціями. Така кооперація виявилась надзвичайно плідною як в науковому так і практичному плані. Завдяки проведеним фундаментальним хімічним, медико-біологічним, фармацевтичним дослідженням, а також дослідно-конструкторським і організаційним роботам, колективом Інституту створені і впроваджені в медичну практику психотропні лікарські засоби



Феназепам, Гідазепам, Левана. За цією тематикою науковцями Інституту захищено 9 докторських та 38 кандидатських дисертацій.

Вагомий вклад в ці дослідження вніс дисертант – Віктор Іванович Павловський. Мета його докторської роботи – «молекулярний дизайн та синтез нових похідних дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону і споріднених гетероциклічних систем – потенційних лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів, встановлення зв'язку "структура - молекулярні механізми дії - властивості" та оцінка перспективи щодо їх практичного використання» є важливою та актуальною.

Для реалізації задекларованої мети дисертант виконав наступні фундаментальні дослідження: синтезував заміщені 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они та споріднені азагетероциклічні сполуки з різним розміром циклу; розділив рацемати деяких похідних бенздіазепін-2-ону на етантіомери та вивчив фармакологічні властивості і афінітет до рецепторів ЦНС отриманих етантіомерів і рацематів; дослідив зв'язок "структура - властивості (фармакологічні властивості, афінітет до ЦБДР та ПБДР ЦНС) - функціональна активність" отриманих сполук; на основі даних комп'ютерного молекулярного дизайну виконав цілеспрямований синтез селективних лігандів ЦБДР або ПБДР ЦНС та вивчив зв'язок між структурою та анальгетичною активністю синтезованих сполук і запропонував можливий механізм дії. Дисертант приймав участь у промисловому впровадженні гіпнosedативного і анксиолітичного препарату циназепам. Він вдосконалив метод синтезу субстанції препарату, приймав участь у розробці лабораторного регламенту отримання, та проведенні його перевірки на промисловому обладнанні.

Дисертація складається зі вступу, огляду літератури (розділ 1), викладення результатів власних досліджень (розділи 2-6), висновків, списку цитованої літератури (458 джерел). Робота викладена на 360 сторінках, містить 73 таблиці, 56 рисунків, 158 схем.

Дисертаційна робота починається з огляду літератури, який, в основному, присвячений похідним 1,4-діазабенздіазепін-2-ону. Менша частина огляду присвячена хімії азамакроциклічних сполук, які також були предметом дисертаційної роботи автора. Огляд викладений на 73 сторінках, містить 96 схем та 242 посилання на літературні джерела. Огляд логічно структурований, гарно написаний і дає достатньо повне уявлення про методи синтезу, стереохімію, фізико-хімічні властивості та біологічну активність сполук цих класів. Приємно відзначити значний вклад одеських учених в хімію та біологію бенздіазепінів та азамакроциклів.

Опис власних досліджень автор починає з оксимів 2-амінобензофенонів, хіназолінів та дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів (розділ 2). Ключовими сполуками при цьому є оксими, оскільки вони виступають як зручні вихідні блоки для синтезу хіназолінів, дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів та бенздіазепінів і володіють різними видами біологічної активності. Так, циклізацією N-хлороацетамідних або O-метоксикарбонілметильних похідних син-оксимів 2-амінобензофенону були отримані 16-членні діоксатетраазаациклогексадециндіони.

Автором була детально вивчена молекулярна та кристалічна будова отриманих (макро)гетероциклічних сполук, описані їх фізико-хімічні властивості, хімічні перетворення. Було вивчене комплексоутворення отриманих азамакроциклів з іонами лантаноїдів (європію та ітербію). Показано що комплексоутворення приводить до збільшення інтенсивності люмінесценції, порівняно з вихідними солями лантанідів, хоча квантові виходи люмінесценції комплексів є незначним (<4%).

Третій розділ дисертації присвячений похідним 3-гідрокси-1,4-діазепін-2-онів. Це перспективний в синтетичному відношенні тип 1,4-діазепін-2-онів, оскільки ці сполуки мають в третьому положенні гетероциклу реакційноздатну гідроксильну групу, по якій можна проводити різноманітні хімічні модифікації бенздіазепінового циклу. Слід зазначити, що раніше в

ФХІ ім. О.В. Богатського НАН України на основі 3-гідрокси-1,4-діазепін-2-онів був створений оригінальний снодійний препарат Левана, що надихнуло автора на детальне вивчення методів синтезу, хімічної поведінки та молекулярної структури сполук цього типу.

Перш за все автором були відпрацьовані препаративні методики синтезу 3-гідрокси-1,4-діазепін-2-онів. Після цього були проведені реакції N- та O-ацилювання, N- та O-алкілювання, заміщення ОН групи на атом хлору, нуклеофільне заміщення хлору взаємодією з різноманітними за будовою спиртами, та інші реакції. В результаті був отриманий широкий ряд сполук, який був використаний для біологічних досліджень та аналізу «структура-властивість» 1,4-діазепін-2-онів.

«Родзинками» цього розділу (і дисертації взагалі) є синтез енантіомерно чистих похідних 3-гідрокси-1,4-діазепін-2-онів. Вони були отримані двома методами. Перший метод – це енантіосепарація 7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону хіральною напівпрепаративною хроматографією. Таке розділення було виконане спільно із французькими колегами J-Ph. Bouillon та проф. P. Cardinael (Університет Руана). Другий метод – це енантіоселективний ферментативний гідроліз 1-алкіл-3-ацетокси-5-феніл-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Він протікає стереоселективно за участю тільки R-форми. Таким чином незмінна S-форма була отримана в енантіомерно чистому вигляді. Це розділення було виконане автором у ФХІ ім. О.В.Богатського НАН України спільно з професором І.І. Романовською.

В четвертому розділі дисертації автор, з метою пошуку кореляцій «структура-активність», описує синтез нових 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. За літературними даними цей тип сполук проявляє протисудомну активність. Нові ариліден(гетариліден)-бенздіазепін-2-они були отримані конденсацією 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів з різними ароматичними та гетероароматичними

альдегідами. Методами ЯМР та РСА встановлено, що всі синтезовані сполуки існують у вигляді одного Z-ізомеру.

В п'ятому розділі з метою дослідження взаємозв'язків «структура-активність», описаний синтез нових 1-метоксикарбонілметил- та 1-гідразинокarbonілметил-4-оксид-1,4-бенздіазепін-2-онів, що містять різноманітні за природою замісники у положенні 4, 5, 7 бенздіазепінової молекули. Методом QSAR аналізу ідентифіковано фрагменти, які сприяють підвищенню афінитету синтезованих сполук до периферичних бенздіазепінових рецепторів ЦНС.

Шостий фінальний розділ дисертації виконаний у тісній співпраці з біологами ФХІ ім. О.В.Богатського НАН України та Київського університету ім. Т.Г. Шевченка. Він дає інформацію про афінитет до бенздіазепінових рецепторів та фармакологічну активність синтезованих автором сполук.

Серед нових похідних ариліден- та гетариліденбенздіазепін-2-онів виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність (ЕД<sub>50</sub> від 0,1 до 0,008 мг/кг, при ЛД<sub>50</sub> >1000 мг/кг). При цьому у них повністю відсутній афінитет до бенздіазепінових рецепторів. Таким чином не буде наркотичної залежності до лікарських препаратів створених на основі цих речовин.

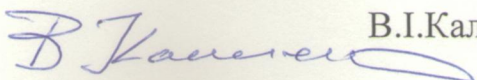
Велика увага була приділена автором до встановлення взаємозв'язку «структура-активність», в тому числі до впливу на активність стереохімічної конфігурації хірального атому вуглецю в третьому положенні бенздіазепінового циклу. Встановлено, що зміна природи замісників та стереохімічної конфігурації хірального атома може кардинально міняти біологічну активність бенздіазепінів. Таким чином застосування автором в своїй дисертаційній роботі хемоінформатичних підходів, які розвиваються в Інституті професором В.С.Кузьміним, є перспективним для пошуку сполук лідерів серед бенздіазепінів.

Роблячи загальний висновок про дисертаційну роботу можна сказати, що вона виконана на високому теоретичному та експериментальному рівні. Структура отриманих сполук надійно доведена. Експериментальна хімічна та біологічна частина ретельно опрацьовані. Наукова задача поставлена в роботі автором виконана. Матеріали досліджень висвітлені в численних публікаціях (в тому числі міжнародних), авторських свідоцтвах та патентах, у виступах на численних конференціях. Робота В.І.Павловського є зною в Україні і світі. Вона отримала високу оцінку фахівців. Серед синтезованих речовин знайдено дві сполуки лідери з високою анальгетичною активністю, котрі проходять доклінічні дослідження.

До дисертаційної роботи намає принципових зауважень. Разом з тим в тексті дисертації є багато орфографічних, стилістичних, та номенклатурних помилок (сторінки 23, 49, 50, 55, 62, 65, 69, 135, 143, 152, 154, 213, 238, 256, 299, та інш.). На деяких схемах реакцій не приведені реагенти, що утруднює сприйняття матеріалу. Не варто було описувати в дисертації синтез реагенту Лоуссона, яка є комерційно доступною речовиною. Однак ці зауваження не впливають на високу оцінку роботи.

Робота повністю відповідає вимогам до докторських дисертацій, а Павловський Віктор Іванович – відомий спеціаліст в своїй галузі - заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 "біоорганічна хімія".

Директор Інституту органічної хімії НАН України  
доктор хімічних наук, професор,  
член-кореспондент НАН України

 В.І.Кальченко

