

Відгук

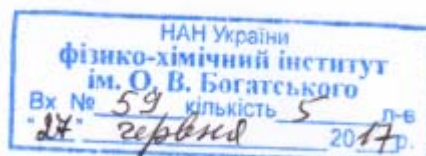
офіційного опонента на дисертаційну роботу Павловського Віктора Івановича
"Похідні 1,4-бензодіазепіну та споріднені гетероциклічні структури: синтез,
зв'язок "структура-властивості"
що представлена на здобуття наукового ступеня доктора хімічних наук
за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія

Докторська дисертація Павловського В.І. присвячена одній із актуальних фундаментальних проблем сучасної біоорганічної хімії – створенню нових високоефективних низькомолекулярних біорегуляторів хімічною модифікацією відомих біологічно активних сполук та синтез їх структурних аналогів. Саме до таких сполук відносяться і похідні 1,4-бензодіазепіну – унікальної гетероциклічної системи, яка лежить в основі великої кількості синтетичних біоактивних структур.

Бензодіазепінова система цікава не лише з фармакологічної точки зору, але й тим, що вона володіє специфічними хімічними властивостями. Тому робота Павловського В.І., котра спрямована на синтез нових похідних дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-ону та інших макроциклічних структур, які володіють корисними для практики властивостями, є актуальною та перспективною як в теоретичному, так і в практичному аспектах. Сама дисертаційна робота, яка виконувалась в рамках наукових тем відділу медичної хімії фізико-хімічного інституту ім. О.В.Богатського НАН України, характеризується конкретною метою та чітко поставленими завданнями дослідження. Наукові положення та висновки, сформульовані у дисертаційній роботі, ґрунтуються на одержаних результатах. Вони є науково обґрунтованими, викладені автором чітко та коректно.

Слід зазначити, що достовірність одержаних результатів підтверджено сучасними спектральними методами та фармакологічними дослідженнями.

В результаті даного дослідження з метою одержання фізіологічно-активних сполук автором синтезовано ряд нових 3-ацилокси-, 3-алкокси-, 3-ациламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів та макроциклів, зокрема, дибензотетраазадіоксогетероциклічних сполук, а також вивчено зв'язок "структура-активність" отриманих продуктів.



Результати дисертаційного дослідження опубліковано у 56 статтях у наукових фахових виданнях та 12 патентах і авторських свідоцтв.

Дисертаційна робота (обсягом 360 стор.) складається зі вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, висновків, списку цитованої літератури з 458 найменувань. Робота ілюстрована 158 схемами, 73 таблицями та 56 рисунками.

Перший розділ (огляд літератури) безпосередньо зв'язаний з темою дисертаційного дослідження. В ньому йдеться про методи синтезу тетраазамакрогетероциклів та різноманітних похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів, а також їх хімічні та фармакологічні властивості.

У *другому розділі* описаний синтез 16- та 18-членних дибензодіоксатетраазамакрогетероциклів, а також розглянуті їх хімічні перетворення та комплексоутворююча здатність. В даному розділі автор детально описує різні підходи до синтезу макроциклів, відмінності в реакційній здатності син- та анти-ізомерів оксимів 2-(β -хлоропропіоніл)амінобензофенонів, як прекурсорів до їх отримання. Особливої уваги заслуговує розгляд хімічних властивостей 16-членних дибензодіоксатетраазамакроциклів, зокрема, реакція звуження даного циклу під дією *N*-нуклеофільних агентів з утворенням заміщених хіназолінів, які містять у положенні 2 альдегідну групу. І хоча автором отримані самі тривіальні похідні по формільній групі, але в перспективі дані альдегіди можна буде використати для одержання інших важливих в біологічному плані продуктів.

Третій розділ присвячений 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онам, зокрема, новим 3-ацилокси- та 3-алкоксипохідним. Дисертантом розроблено оптимальні умови ацилювання, котрі передбачають використання 10%-ного надлишку хлороангідриду карбонової кислоти в хлороформі при 0°C та в присутності піридину. Для синтезу 3-алкоксипохідних спочатку 3-гідроксидіазепіни перетворювали у 3-хлоропохідні, які при взаємодії зі спиртами давали нові 3-алкокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-они в багатьох випадках з непоганими виходами, і як правило, рацемічні суміші. І тому, беззаперечним досягненням даної роботи є розділення одного із таких рацематів – 7-бром-3-(2-метокси)етокси-5-феніл-2,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-ону – на енантіомери та дослідження їх абсолютної конфігурації.

Також надзвичайно цікаві результати отримані автором при дослідженні алкілювання 3-алкоксипохідних бензодіазепіну тозилатами. При цьому поряд з 1-алкіл-3-гідроксипродуктами утворюються і 1-алкіл-2,3-діони, як результат міграції подвійного зв'язку у діазепіновому фрагменті. Для доказу будови синтезованих сполук автором широко використані дані ІЧ, ЯМР ¹H спектрів та рентгеноструктурний аналіз.

У *четвертому розділі* автор описує синтез 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів. Особливої уваги заслуговує введення в положення 2 системи гідразинного фрагменту, який дисертантом з успіхом був використаний для анелювання до бензодіазепіну у положення 1,2 триазольного або тетразольного гетероциклу.

Синтез 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів розглянуто у *розділі 5*. Він оснований на взаємодії 3-хлоропохідних бензодіазепіну з ароматичними амінами. В результаті було синтезовано цілий ряд таких похідних, які заздалегідь були спрогнозовані за допомогою QSAR аналізу на предмет афінитету до периферичних бензодіазепінових рецепторів ЦНС.

В загальному хотілось би відмітити досить складну експериментальну роботу, що проведена дисертантом при виконанні дисертаційного дослідження. Часто отримувалась суміш продуктів, яку потрібно було кваліфіковано проаналізувати, розділити і довести будову сполук, з чим автор успішно справився.

У *шостому розділі* наведено дослідження біологічної активності синтезованих автором нових похідних 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів. Дійсно, результати фармакологічного скринінгу підтвердили той факт, що сполуки, які синтезовані дисертантом, є біоактивними, котрі проявляють різноманітну біологічну дію. Це свідчить про перспективність подальшого вивчення саме таких похідних бензодіазепіну з метою розробки на їх основі нових лікарських засобів.

При дослідженні залежності "структура-активність" нових 3-заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів дисертантом виявлено ряд важливих закономірностей:

- встановлено, що афінитет до центральних бензодіазепінових рецепторів ЦНС 3-ацилоксидіазепінів суттєво залежить від довжини алкільного залишку ацильного фрагменту. При його збільшенні спочатку спостерігається підвищення афінитету, який в подальшому різко зменшується. Подібні закономірності спостерігаються і для 3-алкоксипохідних 1,4-бензодіазепін-2-онів;
- виявлено, що *S*-енантіомер 3-(2-метокси)етоксипохідного бензодіазепіну є у 2 рази більш афінним, ніж рацемат, та у 4 рази, ніж *R*-енантіомер;
- показано, що визначальним фактором спорідненості сполук до центральних бензодіазепінових рецепторів є наявність *o*-хлорофенільного замісника у положенні 5 гетероциклічної системи;
- з'ясовано, що більш високу анальгетичну активність проявляють сполуки, які містять фенільний замісник у положенні 5.

І як результат – серед синтезованих похідних 1,4-бензодіазепін-2-онів знайдено ряд речовин, які за анальгетичною дією перевищують відомі анальгетики за відсутності

афінитету до бензодіазепінових рецепторів ЦНС і які запропоновані для доклінічного дослідження.

Щодо зауважень до даної роботи, то вони є несуттєвими, пов'язані із самим її оформленням і є лише побажаннями.

- Для доказу будови синтезованих сполук автору варто було б застосувати спектри ЯМР ^{13}C , а також методологію гетероядерної кореляції, особливо що стосується 3-гідроксипохідних бензодіазепіну та ізомерним їм 2,3-діонам, так як такі спектри є досить показовими і це дало б змогу уникнути проведення РСА.
- В актуальності мова йде лише про 1,2-дигідро-3H-1,4-бензодіазепіни, бажано згадати і "споріднені сполуки" в контексті їх застосування на практиці. Не зроблений висновок, саме в чому полягає актуальність роботи дисертанта.
- Літературний огляд повинен закінчуватись висновком про доцільність виконання даного дисертаційного дослідження.
- Немає потреби в експериментальній частині роботи наводити конкретні методики одержання вихідних реагентів, так як вони були синтезовані, як зазначає сам же автор, за описаними методиками (див., наприклад, сполуки 2.1-2.3 на стор. 156, 157; сполуки 3.2, 3.3 на стор. 220 та ін.). До того ж, константи та виходи їх співпадають з літературними даними.
- Необхідно конкретизувати висновки: *перший* (в чому полягає розробка способів отримання ...?); *третій* (які структурні параметри виявлені?); *шостий* (що покладено в основу одержання анельованих систем?).
- В авторефераті дублюються схеми: 5 та 7, 6 та 8.
- Оформлення дисертаційної роботи та автореферату бажане бути кращим. Так, зустрічаються неточності в написанні структур (напр., замісник не *n*-C1Ph, а *n*-C1C6H4), назв хімічних сполук (зокрема, замісники повинні знаходитися в алфавітному порядку), орфографічні помилки (див. стор. 9, 11, 14 та ін. у авторефераті), плутаниця з номерами (стор. 9, 11, 15-18 та ін. у авторефераті), *русизми* (напр., *полоси* – смуги, *малорастворимі* – малорозчинні, *діметіл* – диметил, *упаривали* – випаровували, *заступники* – замісники, *м.д.* – м.ч. та ін.), перелік умовних позначень наведено чомусь російською мовою (стор.23), якщо сама дисертація написана українською.
- Є зауваження до самої назви дисертаційної роботи. На мою думку, похідні 1,4-бензодіазепіну та дибензотетраазадіоксогетероцикли не варто відносити до *споріднених* гетероциклічних структур. Єдине, що їх об'єднує – це вихідні реагенти, з яких вони отримуються.

Звичайно, все це не може суттєво вплинути на позитивну оцінку рецензованої роботи, що є цілеспрямованим фундаментальним дослідженням. За актуальністю, обсягом виконаних досліджень, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів вона відповідає вимогам, що висуваються до докторських дисертацій (пп. 11, 12, 13 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24 липня 2013р.).

Автор роботи – Павловський Віктор Іванович – є висококваліфікованим науковим працівником і заслуговує на присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Заступник директора з наукової роботи
Інституту біоорганічної хімії та нафтохімії НАН України,
завідувач відділу хімії біоактивних азотовмісних гетероциклічних основ,
доктор хімічних наук, професор



В.С.Броварець