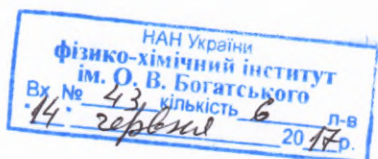


Відгук

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

Хімія азотовмісних гетероциклів інтенсивно розвивається в останні десятиліття. Її розвиток обумовлений у значній мірі практичною скерованістю досліджень. Це стосується і бензодіазепінів, оскільки серед представників цього класу знайдено багато сполук, що виявляють анксиолітичну, снодійну, протисудомну, анорексигенну дію, а десятки з них вже використовують як лікарські препарати. Це і обумовлює актуальність дисертаційної роботи Павловського В.І., скерованої на молекулярний дизайн нових похідних дигідро-3H-1,4-бенздіазепін-2-ону і споріднених гетероциклічних систем – потенційних лігандів центральних бенздіазепінових рецепторів, встановлення зв'язку "структура–молекулярні механізми дії–властивості". Слід зазначити, що у медичній хімії 1,4-бензодіазепінів значних успіхів добилися українські хіміки, а саме науковці Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського, які впродовж багатьох років розвивають цей науковий напрям. На підставі результатів фундаментальних досліджень нейротропних засобів, дія яких обумовлена їхньою взаємодією з бензодіазепіновими рецепторами ЦНС, розроблено підхід до конструювання нейротропних препаратів з потрібними властивостями. Практичним результатом цих досліджень є створення вітчизняних препаратів феназепам, гідазепам, циназепам. Дисертант брав участь у цих роботах, зокрема у дослідженні похідних бензодіазепіну з комбінацією анксиолітичних і анальгетичних властивостей та у формуванні нового напрямку у медичній хімії – створенні анальгетичних та протизапальних засобів неопіоїдного типу з низькою токсичністю.



Дисертаційна робота Павловського В.І. виконана у руслі наукової тематики відділу медичної хімії Фізико-хімічного інституту ім. О.В. Богатського НАН України і є складовою низки тем цього відділу. Варто відзначити незвично велике число програм і проектів, у руслі яких виконувалась дисертаційна робота, що свідчить про ґрунтовність проведеного дослідження.

Наукова новизна результатів полягає, у першу чергу, у розробці синтетичних підходів до конструювання нових 1,4-бензодіазепінів: 3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бензодіазепін-2-онів, а також 16- і 18-членних діокса-тетраазагетероциклів.

Дисертант встановив афінітет отриманих сполук до бензодіазепінових рецепторів ЦНС і знайшов селективні ліганди центральних або периферійних бензодіазепінових рецепторів. Для деяких лігандів центральних бензодіазепінових рецепторів він виявив внутрішню активність. Автор детально дослідив вплив будови синтезованих сполук на їх біологічну активність (протисудомну, снодійну, анксіолітичну, міорелаксанту, анальгетичну).

У результаті досліджень вперше виявлено високу анальгетичну та протизапальну активність у наступних рядах синтезованих сполук: 3-алкокси-, 1-алкіл-3-ацетокси-, 3-ариліден(гетариліден)-, 3-ариламіно- 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів. Показано, що деякі сполуки, які мають високу анальгетичну активність проявляють властивості антагоністів брадикініну.

Основні положення і висновки, які містяться у дисертації, достатньо аргументовані і є обґрунтованими. Їхня достовірність підтверджена експериментальними даними, які одержано із застосуванням хімічних та фізико-хімічних методів. Будову сполук, синтезованих вперше, підтверджували спектральними методами, елементним аналізом, хімічними перетвореннями, зустрічним синтезом. У проблемних випадках будову

надійно встановлено методом рентгеноструктурного аналізу. Відзначу широке застосування методу РСА.

Практичне значення дисертаційної роботи є очевидним.

Розроблено лабораторний та дослідно-промисловий регламенти отримання субстанції препарату циназепам (левана), згідно з якими відпрацьовано технологію синтезу субстанції на промисловому обладнанні.

Дисертант вперше знайшов в ряду 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів сполуки, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність за низької токсичності. Показана участь брадикініну у реалізації анальгетичного ефекту деяких сполук.

Дві сполуки-лідери, які мають високу анальгетичну та протизапальну активність, проходять доклінічні дослідження.

Практичним доробком дисертаційної роботи можна вважати також внесок у розвиток сучасної синтетичної органічної хімії. Пріоритетними факторами, які визначають практичну значимість синтезів, зокрема, для скринінгу на біологічну активність, є доступність вихідних реагентів, висока відтворюваність результатів та високі виходи цільових сполук. Результатом дисертаційної роботи Павловського В.І. стало створення низки саме таких методів синтезу, що є вагомим обґрунтуванням цього наукового напрямку. Автор запропонував, зокрема, зручні препаративні методи одержання нових похідних 1,4-бензодіазепіну та макрогетероциклів.

Дисертація побудована традиційно для робіт з біоорганічної та органічної хімії. У п'яти розділах із шести викладені результати власних досліджень, причому один із них присвячений вивченню біологічної активності синтезованих сполук.

У першому, досить обширному розділі узагальнено і систематизовано літературні дані щодо методів синтезу похідних 1,4-бензодіазепіну та їхніх властивостей, а також щодо способів одержання тетраза-макрогетероциклів.

Другий розділ присвячений розробці методів синтезу та вивченню властивостей оксимів 2-амінобензофенонів, які слугували реагентами для подальших перетворень, зокрема для одержання хіназолінів та дибензодіоксатетрааза-макрогетероциклів, синтез яких описаний у цьому ж розділі. Продемонстровано, що оксими 5-заміщених 2-амінобензофенонів є зручними структурними блоками для отримання хіназолінів, бензодіазепінів та азотистих макрогетероциклів. Дисертант дослідив також деякі хімічні перетворення 16-членних макроциклів (взаємодія з N-нуклеофілами, метилювання, гідроліз), а також вивчив комплексоутворюючу здатність 16- і 18-членних дибензодіоксатетрааза-макрогетероциклів з йонами деяких лантанідів. З метою підтвердження структури отриманих макрогетероциклів дисертант використав метод зустрічних синтезів, що є важливим для підтвердження будови таких складних сполук.

У третьому розділі досліджено похідні 3-гідрокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів. Детально вивчено ацилювання цих сполук та особливості будови продуктів ацилювання. З метою дослідження впливу будови ацильного залишку на фармакологічні властивості варіювали довжину ланцюга в ацильних замісниках. У свою чергу, для встановлення впливу величини алкільного замісника на фармакологічні властивості 1-алкіл-3-ацетокси-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів використовували відповідні алкілюючі реагенти. У цьому розділі розроблено оптимальний спосіб синтезу субстанції препарату циназепам.

Четвертий розділ присвячений 3-ариліден(гетариліден)-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онам та їхнім похідним. Варто відзначити, що 3-ариліденові похідні 4.7–4.51 синтезовано у вигляді лише одного стереоізомеру. У п'ятому розділі автор описує синтез 3-ариламіно-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-онів, використовуючи розроблену синтетичну схему. Вперше взаємодією 5-метил-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-ону з ароматичними альдегідами синтезовані (3*Z*)-3-ариліден(гетариліден)-5-[(*E*)-2-феніл(гет-арил)вініл]-1,2-дигідро-3*H*-1,4-бенздіазепін-2-они, які проявляють

високу анальгетичну та протизапальну активність, при повній відсутності афінитету до бензодіазепінових рецепторів ЦНС.

У шостому розділі автор систематично вивчає афінитет до бензодіазепінових рецепторів ЦНС та фармакологічні властивості синтезованих сполук. Варто відзначити виявлений дисертантом факт: афінитет до бензодіазепінових рецепторів 3-заміщених 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів різниться у межах декількох порядків, залежно від конфігурації стереоцентру. Найбільш афінним є 3(S)-енантіомер.

Серед синтезованих похідних (3-алкокси-, 3-ацилокси-, 3-ариламіно-, 3-ариліден(гетариліден)-1,4-бензодіазепін-2-онів) виявлено біля 30 сполук, які мають високу анальгетичну активність (ED₅₀ від 0,1 до 0,008 мг/кг, при LD₅₀ > 1000 мг/кг). Деякі з цих сполук, крім анальгетичної мають і протизапальну активність. На основі результатів тензометричних дослідів отримано підтвердження анальгетичної дії синтезованих сполук через взаємодію з брадикініном.

На підставі вивчення зв'язку між структурою і психофармакологічними властивостями 1,2-дигідро-3*H*-1,4-бензодіазепін-2-онів було зроблено припущення про те, що фармакофорним фрагментом є амінобензофенонімінний фрагмент.

Зауваження до роботи:

- Не завжди нові сполуки, зокрема у розділі 5, охарактеризовані даними спектроскопії ЯМР, елементного аналізу. На стор.124 обговорюються ЯМР спектри макроциклів, але не наведено їх повного опису. Варто наводити одне значення хімзсуву (а не інтервал) при описі не мультиплетного сигналу. Не уніфіковані описи спектрів, не завжди вказані КССВ. Для діацильних похідних характерна наявність двох мультиплетів при 2,84–3,31 і 2,64–3,10 м.ч. (стор. 183), але вони не відображені в описі (табл. 3.7). Є певна плутанина у скороченнях: квартет (прийнято – *к*) і квінтет (прийнято – *кв*).
- Не уточнено, як розділяли син- та анти-ізомери, наприклад 2.68.
- У розділі 6 не завжди наведено порівняння біологічної активності синтезованих сполук з еталонними препаратами.

- Незрозуміло, чому у кількох випадках сигнали NH у спектрі ЯМР ^1H (табл. 3.4–3.6) знаходяться при 11 м.ч., що на 2 м.ч. відрізняється від сигналу NH для решти сполук.
- На підставі рис. 2.9 складно зробити віднесення смуг у спектрі до певних сполук. На рис. 3.4 криві не позначені (1, 2, 3).
- Інколи для синтезованих сполук вказано надто широкий інтервал $T_{пл}$ (3.67–3.70, 3.88).
- Розділ 1 (літогляд) є досить ґрунтовним, але не зроблено підсумкового резюме.
- Посилання [79–81] на стор. 43 не є оглядами. У ході викладу результатів можна було наводити посилання на власні роботи. Є невідповідність номерів сполук на схемі 2.15 та у тексті, стор. 136. Не зовсім коректним є запис гетарильних замісників (табл. 4.2, 4.5) бруто-формулою. У роботі трапляються помилки, описки.

Наведені зауваження не применшують наукового рівня роботи.

Автореферат і опубліковані праці у повній мірі відображають зміст дисертації. Відзначу, що чимало публікацій дисертанта – статті у міжнародних журналах, що додатково свідчить про науковий рівень дисертації.

Вважаю, що дисертаційна робота Павловського В.І. „Похідні 1,4-бенздіазепіну та споріднені гетероциклічні структури: синтез, зв'язок "структура-властивості" є завершеним науковим дослідженням, виконана на належному науковому рівні і відповідає вимогам до докторських дисертацій, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Офіційний опонент

доктор хімічних наук, професор
завідувач кафедри органічної хімії
Львівського національного університету
імені Івана Франка

Підпис М.Д. Обушака засвідчую:
Вчений секретар
Львівського національного університету
імені Івана Франка, доцент


М.Д. Обушак

О.С. Грабовецька
