

РЕЦЕНЗІЯ

**офіційного рецензента – кандидата хімічних наук,
старшого наукового співробітника відділу хімії фтороорганічних сполук**

Інституту органічної хімії НАН України

Філатова Андрія Анатолійовича

на дисертацію Федика Андрія Васильовича

«СИНТЕЗ ТА ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

ДИМЕТИЛФОСФІНОЇЛВМІСНИХ АЗАЦИКЛОАЛКАНІВ ДЛЯ

ПОТРЕБ МЕДИЧНОЇ ХІМІЇ»,

подану до захисту у спеціалізовану вчену раду

в Інституті органічної хімії НАН України на здобуття наукового ступеня

доктора філософії у галузі знань 10 - Природничі науки

за спеціальністю 102 – Хімія

Актуальність обраної теми дисертації.

Фосфоровмісні органічні сполуки займають провідні ролі серед численних комерційних сільськогосподарських та фармацевтичних агентів. Фосфорорганічні сполуки, зокрема фосфати, фосфонати та фосфаміди, відіграють виняткову роль у функціонуванні живих організмів. Зокрема, вони представлені фундаментальними біомолекулами ДНК та РНК, які виконують життєво важливі функції в організмах тварин і рослин. Однак, практичні галузі хімії, як то медична та агрохімія, довгий час ігнорували ці сполуки.

Із початком клінічних випробувань декількох сполук із $P(O)Me_2$ -фрагментом у 2010-х роках ситуація змінилася. Значним імпульсом для подальшого розвитку цього напрямку стало схвалення FDA у 2017 році протиракового препарату Бригатинібу – першої «офіційної медичної» молекули із фосфіноксидним фрагментом. Ключовим аспектом успішного дизайну цього інгібітора кінази були унікальні властивості диметилфосфіноїльної групи, що забезпечувала високу афінність до біомішені про що свідчать проведені дослідження. Подальші роботи показали, що присутність у молекулі фосфіноксидного (особливо $P(O)Me_2$) угруповання є однією з причин зменшення токсичності, підвищення

метаболической стабильности, а также лучшей проницаемости вещества в клетку и пероральной биодоступности по сравнению с более «кислыми» фосфорорганическими аналогами, как то фосфатами, фосфонатами или фосфинатами, которые заряжеными частицами за физиологических значений pH. Это привело к постепенному переосмыслению существующей парадигмы конструирования биологически активных молекул и функционирования MedChem фильтров, которые обычно рассматривали фосфиноксидный фрагмент как нежелательный. Кроме того, P(O)Me₂-группа существенно уменьшает липофильность вещества и увеличивает его растворимость в воде. Указанные свойства фосфиноксидов способствовали повышению интереса ученых к расширению химического пространства веществ с диметилфосфиноильным фрагментом и дальнейшему изучению их физико-химических свойств, что безусловно имеет значение для разработки эффективных инструментов для рационального конструирования лекарственных средств.

Сегодня большинство известных фосфиноксидов содержат P(O)Me₂-группу, связанную с алкеновым или ароматическим фрагментом. В то же время, возможность введения группы диметилфосфиноксидов в структуру низкомолекулярных насыщенных гетероциклических веществ не была исследована, несмотря на важность этого класса циклических производных для биомедицинских исследований. Поэтому перспективность таких насыщенных гетероциклических строительных блоков с P(O)Me₂-группой остается без реального понимания их медицинского потенциала.

Научные планы, в соответствии с которыми выполнялась диссертационная работа

Работа выполнялась в рамках бюджетной научно-исследовательской темы подразделения медицинской химии Института органической химии НАН Украины «Разработка подходов к синтезу производных полифункциональных конформационно затрудненных аминов для нужд медицинской химии и агрохимии» (2015-2019 гг., № государственной регистрации 0114U003956) и «Дизайн, синтез и изучение физико-химических свойств функционализированных (гетеро)ароматических и (гетеро)алифатич-

них сполук для потреб медичної хімії» (2020–2024 рр., № держреєстрації 0114U003956).

Мета і задачі дослідження.

Метою дослідження було розробити препаративні масштабовані підходи до синтезу функціоналізованих sp^3 -збагачених гетероциклічних сполук, що містять диметилфосфіноільну групу та дослідити їх ключові MedChem релевантні фізико-хімічні властивості.

Для реалізації цієї мети необхідно було розробити препаративні шляхи до синтезу sp^3 -збагачених гетероциклічних похідних із $P(O)Me_2$ -фрагментом на основі комерційно доступних реагентів. Слід було дослідити реакцію 1,3-диполярного циклоприєднання $P(O)Me_2$ -вмісних диполярофілів з диполярними інтермедіатами як ефективний метод одержання цільових сполук та оптимізувати розроблені протоколи синтезу для одержання мультиграмових кількостей цільових сполук. Важливо було встановити регіо- та стереоспрямованість досліджуваних взаємодій та за допомогою сучасних фізико-хімічних методів аналізу встановити будову одержаних сполук. Необхідно було також за допомогою *in vitro* протоколів дослідити ключові MedChem фізико-хімічні властивості синтезованих сполук – кислотність (pK_a), ліпофільність ($\log P$), розчинність у воді, а за допомогою *in silico* інструментів визначити перспективність синтезованих сполук для конструювання бібліотек MedChem релевантних сполук та дослідження лікоподібного хімічного простору органічних молекул. Також слід було порівняти визначені *in vitro* та *in silico* фізико-хімічні характеристики одержаних будівельних блоків та ізостерних їм похідних і таким чином визначити місце $P(O)Me_2$ -фрагменту у медико-біологічних дослідженнях

Достовірність та наукова новизна одержаних результатів.

Достовірність отриманих результатів не викликає жодних сумнівів. Отримані дані підтверджені сучасними фізико-хімічними методами, зокрема, 1H , ^{13}C , ^{19}F та ^{31}P ЯМР спектроскопією, хроматомас-спектрометрією. Фізико-хімічні експерименти були виконані з використанням стандартних методик

(*in vitro* та *in silico*). Наукові положення і висновки, сформульовані в дисертації, відповідають одержаним результатам та були опубліковані в статтях, де пройшли рецензування.

Повнота викладу основних результатів дисертації в опублікованих працях.

За темою дисертаційної роботи опубліковано 1 статтю у провідному міжнародному фаховому журналі та 1 статтю в українському фаховому журналі, а також 3 тези доповідей на міжнародних та українських наукових конференціях.

Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках і складається зі вступу, 5 розділів, загальних висновків та переліку використаних джерел (187 найменувань). Робота містить 28 рисунків, 1 таблицю та 38 схем.

Літературний огляд присвячений дослідженню методів синтезу та медико-біологічному значенні фосфіноксидів. В ньому розглянуто стратегії конструювання третинних фосфіноксидів, зокрема проаналізовано підходи до одержання похідних диметилфосфіноксидів. Також розглянуто 25 MedChem проекти дослідження фосфіноксидів та сучасний стан справ із розробкою лікарських засобів на основі похідних диметилфосфіноксиду. Другий розділ присвячений ряду ефективних масштабованих методів синтезу гетероаліфатичних сполук із диметилфосфіноїльним фрагментом шляхом утворення зв'язку C-P. У третьому розділі розглянуто синтез функціоналізованих 4,5-дигідроізоксазолів, які містять диметилфосфіноїльну групу, за допомогою реакції [3+2]-циклоприєднання диметил(вініл)фосфіноксиду з нітрилоксидами, які отримані *in situ* з відповідних галогеноксимів. У четвертому розділі досліджується потенціал використання синтезованих сполук для отримання лікоподібних молекул, описано результати *in vitro* досліджень впливу P(O)Me₂-групи на фізико-хімічні властивості синтезованих сполук. Також обговорюються результати *in silico* аналізу

MedChem релевантності одержаних похідних. У п'ятому розділі висвітлено опис методів синтезу та фізико-хімічних характеристик отриманих сполук.

Враховуючи вищесказане, можна стверджувати, що дисертація Федика А.В. є високоякісним цілісним дослідженням, яке вносить вагомий вклад в органічну хімію, одержані результати мають перспективи практичного використання. Анотація відповідає змісту і основним положенням дисертації і не містить інформації, яка була б відсутньою в роботі. Висновки дисертації є обґрунтованими.

Дискусійні положення та зауваження щодо змісту дисертації.

Загалом високо оцінюючи дисертаційну роботу Федика А.В. варто зазначити окремі побажання та дискусійні питання:

1. Для потреб медичної хімії перспективним було б розширення спектру об'єктів дослідження сполуками що містять фармакофорні флуоровмісні замісники.

2. В дисертації зустрічаються сленг, англіцизми та ряд граматичних помилок.

Вказані зауваження до роботи є суто технічними, або носять характер побажань. Вони не впливають на висновок щодо її загального високого рівня.

Загальний висновок та оцінка дисертації.

Актуальність обраної теми досліджень, обґрунтованість наукових положень та запропонованих автором висновків, сформульованих у дисертації, достовірність та наукова новизна одержаних результатів, повнота їх викладу в опублікованих працях свідчать про наукову самостійність автора, високий рівень підготовленості дослідження.

Дисертаційна робота Федика А. В. «Синтез та фізико-хімічні властивості диметилфосфіноїлвмісних азациклоалканів для потреб медичної хімії» відповідає спеціальності 102 - Хімія та вимогам Порядку підготовки здобувачів вищої освіти ступеня доктора філософії та доктора наук у вищих навчальних закладах (наукових установах) затвердженого постановою

Кабінету Міністрів України від 23 березня 2016 року №261 (зі змінами і доповненнями від 03 квітня 2019 року № 283), пунктам 6-9 “Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії” затвердженого постановою КМУ від 12 січня 2022 р. № 44, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 102 - Хімія.

Рецензент:

кандидат хімічних наук,
старший науковий співробітник відділу фтороорганічних сполук
Інституту органічної хімії НАН України

Андрій ФІЛАТОВ



Андрій Філатов