

ВІДГУК

офіційного опонента, професора кафедри фармацевтичної, біологічної та токсикологічної хімії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України, доктора фармацевтичних наук, професора
Вельчинської Олени Василівни
на дисертацію Аксьонової Ілони Ігорівни
«Синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-аміно-3-(4-трет-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону»,
представлену на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія

1. Актуальність теми дисертації та її зв'язок з державними чи галузевими програмами, пріоритетними напрямками розвитку науки і техніки.

На даному етапі розвитку сучасної фармацевтичної науки дослідження хімічних модифікацій у ряду похідних 1,2,4-тріазолів є одним із найперспективніших та популярних напрямків хімії гетероциклічних сполук. Це підтверджується вдалим впровадженням нових лікарських засобів на основі 1,2,4-тріазолу у медичну та ветеринарну практику. Неможливо також не відмітити позитивну динаміку досліджень щодо синтезу нових похідних даного ряду та вивчення їх біологічної активності.

Виходячи з того, що проблема створення нових ефективних та безпечних лікарських засобів є актуальною, дослідження даного ряду похідних з метою пошуку потенційно біологічно активних сполук є доцільним та перспективним.

Автором обраний цілеспрямований синтез біологічно активних речовин похідних 4-аміно-3-(4-трет-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону. Досліджено взаємодію вихідного тіону із галогеналканами та ароматичними альдегідами, кислотами, естерами. Вивчені реакції алкілування, відновлення, гетероциклізації, солеутворення, етерифікації.

Дисертація виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету з проблеми МОЗ «Синтез нових біологічно активних речовин – похідних 5-(алкіл-, арил-, гетерил-) похідних 4-R-(аміно)-1,2,4-тріазоліл-5-тіонів для створення оригінальних лікарських засобів з анальгетичною, актопротекторною, антимікробною, діуретичною та протизапальною дією» (номер держреєстрації 0101U003301, шифр теми ІН 15.00.02.01).

2. Загальні дані про структуру дисертації та аналіз її змісту.

Дисертаційна робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 3 розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 15 додатків. Дисертація викладена на 217 сторінках друкованого тексту (обсяг основного тексту складає 134 сторінки), ілюстрована 67 рисунками та 37 таблицями. Список використаних джерел містить 222 найменування, з них – 124 латиною.

В огляді літератури розглянуто синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 5-оксо- та 5-тіо-4-амінопохідних 1,2,4-тріазолу. Автором аналізовані реакції 4-аміно-5-(4-(R)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів та 4-аміно-3-R-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-онів за аміногрупою, реакції 4-аміно-5-(4-(R)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів за ядром 4-аміно-1,2,4-тріазолу, реакції за атомом сірки за C3 атомом карбону ядра 1,2,4-тріазолу, а також реакції гетероциклізації 4-аміно-5-(4-(R)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. Розглянуті також дані літератури збіологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. На основі аналізу даних літератури визначені завдання в дисертаційній роботі дослідження.

Другий розділ присвячений взаємодії 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону із галогеналканами, гетероциклічними сполуками, ароматичними альдегідами, досліджено реакції наступного відновлення отриманих іліденопохідних, вивчено реакції амінометилування (Манніха), а також проведено циклізацію 2-(4-(*трет*-бутил)бензоїл)гідразин карботіоаміду. Синтезовано ряд індивідуальних сполук, структуру яких підтверджено за допомогою елементного аналізу, ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопії.

Третій розділ містить опис методів синтезу, перетворення та фізико-хімічних властивостей похідних 2-(((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти. Зокрема, розглянуто синтез 2-(((4-((R)аміно)-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот, солей та естерів 2-(((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти, а також ацетамідів та ацетогідрозидів. Вивчено синтез калію 2-(2-(((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетил)гідразинкарбодитіоату, 4-аміно-3-(((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)-1H-1,2,4-тріазол-5(4H)-тіону та 3-(((4-аміно-5-((R)тіо)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)метил)тіо)-3-(4-*трет*-бутил-феніл)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів, перетворення 2-(((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)етанолу. Крім того, розглянуто взаємодію 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону із бензойними кислотами.

У четвертому розділі наведені дані біологічної активності нових похідних. Дослідження гострої токсичності виявило, що LD₅₀ синтезованих сполук знаходиться в межах від 209 до 1210 мг/кг. За класифікацією К. К. Сидорова ці сполуки належать до IV класу токсичності (малотоксичні речовини).

В ході експериментів були виявлені сполуки з високими показниками протимікробної (18 з 60), депримууючої (1 з 15), актопротекторної (3 з 10), антиоксидантної (3 з 7), рістстимулюючої (6 з 6) активності. Встановлені деякі закономірності «хімічна структура – біологічна дія».

3. Наукова новизна дослідження та отриманих результатів.

Наукова новизна роботи зумовлена цілеспрямованим синтезом нових похідних 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону, потенційно біологічно активних сполук, зокрема 3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4-бензиліденаміно-1H-1,2,4-тріазол-5-тіонів та 2-(((3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4-((R)іліден)аміно)-4H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот з наступним їх відновленням за допомогою натрій борогідриду.

В ході роботи встановлено, що взаємодія 4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону із ароматичними кислотами та оксид-трихлоридомфосфору приводить до утворення відповідних 3-(4-*трет*-бутилфеніл)-6-(*R*)-[1,2,4]тріазоло[3,4-*b*][1,3,4]гіадіазолів.

Синтезовано 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатної кислоти та її естерів. Крім того, отримано ряд солей даної кислоти із неорганічними та органічними основами, що дозволяє більш поглиблено дослідити біологічну активність сполук.

Будова та індивідуальність отриманих сполук у всіх випадках підтверджена комплексом сучасних інструментальних методів аналізу (ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопія, елементний аналіз, мас-спектрометрія).

В результаті даного дослідження було синтезовано 124 нових сполуки, досліджено біологічну дію 73 синтезованих сполук (гостра токсичність, протимікробна та протигрибкова, актопротекторна, антиоксидантна, рістстимулююча активності, вплив на тривалість тіопентал-натрієвого наркозу у лабораторних щурів), серед яких виявлено ряд активних сполук. Сформульовано певні залежності «хімічна структура – біологічна дія».

Для поглиблених досліджень рекомендовано 2-гідроксиетанамоній 2-((4-аміно-3-(4-*трет*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який має високі показники актопротекторної дії, для цієї сполуки розроблено та затверджено проект МКЯ.

Наукова новизна отриманих результатів підтверджена патентами України на винахід (№№ 109099, 115214) та на корисну модель (№№ 98157, 105255, 116500).

4. Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації

Достовірність та обґрунтованість результатів і висновків, які викладені в дисертації, базуються на досить широкому експериментальному матеріалі. Для усіх вперше одержаних сполук (124 сполуки) наведено спектральні характеристики, дані елементного аналізу. Для доказу будови використано сучасні фізико-хімічні дослідження – ІЧ- та ¹H ЯМР-спектроскопія, мас-спектрометрія.

Основні наукові положення і висновки базуються на одержаних експериментальних даних, та є науково обґрунтованими.

5. Повнота висвітлення основних результатів дисертації в наукових фахових виданнях.

За матеріалами дисертації опубліковано 27 наукових праць, у тому числі 8 наукових статей у фахових виданнях України, з яких 5 включено до наукометричних баз, 2 патенти України на винахід, 3 патенти України на корисну модель, 14 тез доповідей.

Зміст автореферату ідентичний основним положенням дисертації.

6. Теоретичне значення результатів дослідження.

Дисертаційна робота має вагомим теоретичним значенням в галузях органічної, фармацевтичної та медичної хімії. Дисертантом проведено

комплексні дослідження, які містили результати експериментів інших науковців в області хімічних перетворень та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу і вже на цій базі здійснено цілеспрямований синтез нових активних фармацевтичних інгредієнтів. В роботі наведено теоретичне узагальнення експериментального синтетичного матеріалу і даних фармакологічного скринінгу, а також обґрунтовано можливість використання фізико-хімічних методів для стандартизації синтезованих речовин, в результаті чого, поповнена бібліотека ^{13}C - та ^1H ЯМР спектрів органічних сполук. Здійснений автором фармакологічний скринінг дозволив висунути припущення про певні закономірності «хімічна структура – біологічна дія», що є важливим аспектом для подальшого цілеспрямованого синтезу та оптимізації сполук на основі тіопохідних 1,2,4-тріазолу.

7. Практичне значення одержаних результатів

У ході біологічного скринінгу нових похідних 4-аміно-3-(4-*tert*-бутилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону встановлено певні закономірності «хімічна структура – біологічна дія», що може бути корисним для подальших досліджень.

Результати хімічних модифікацій, біологічних досліджень та встановлені залежності «хімічна структура – біологічна дія» впроваджено в науково-педагогічний процес фармацевтичного та ряду медичних закладів вищої освіти України.

Ґрунтуючись на результатах вищезазначених досліджень, для поглиблених доклінічних випробувань було рекомендовано 2-гідроксietанамоній 2-((4-аміно-3-(4-*tert*-бутилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетат, який має високі показники актопротекторної дії. Для даної субстанції розроблено та затверджено проект МКЯ.

8. Рекомендації щодо використання результатів дисертаційного дослідження в практиці.

Запропоновані дисертантом методи синтезу становлять практичну цінність та можуть бути використані у подальшому пошуку біологічно активних сполук похідних 4-аміно-3-(4-*tert*-бутилфеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-5-тіону з метою створення на їх основі нових лікарських засобів.

Доцільним та цілком логічним є впровадження окремих результатів дослідження у навчальний процес вищих навчальних закладів хімічного та фармацевтичного профілю при викладанні органічної та фармацевтичної хімії.

Для одержаних високоактивних сполук актуальним є подовження доклінічних досліджень.

В цілому дисертаційна робота Аксьонової І. І. є завершеним практичним дослідженням, яке позбавлене принципових недоліків, і загальна оцінка роботи є позитивною, проте, слід відмітити деякі зауваження та пропозиції:

1. У тексті трапляються орфографічні та граматичні помилки, неточні вирази, русизми.
2. Назви деяких хімічних речовин не завжди відповідають міжнародній номенклатурі.
3. В спектрах ^1H ЯМР сигнали протонів ArH та в інших групах описано, частіше, у вигляді узагальнених не інтерпретованих мультиплетів,

дуплетів, триплетів, жодного разу не вказано константи спін-спінової взаємодії.

4. Бажано було б пояснити, чому вихідна сполука знаходиться в тіонній, а не в тіольній формі.
5. Не зрозуміло, чому в якості еталонів порівняння вибрані хлоргексидин та ністатин.
6. На підставі чого Вами вивчалась рістстимулююча активність?

Проте, викладені зауваження і пропозиції мають рекомендаційний характер і не впливають на загальну позитивну оцінку виконаних досліджень.

9. Висновок про відповідність дисертації вимогам.

На підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що дисертаційна робота Аксьонової Ілони Ігорівни «Синтез, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 4-аміно-3-(4-трет-бутилфеніл)-1H-1,2,4-тріазол-5-тіону» за актуальністю, теоретичною і практичною значимістю, науковою новизною, кількістю публікацій у фахових виданнях відповідає вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів», затверджених Постановою Кабінету Міністрів України №567 зі змінами, від 24 липня 2013 р., які пред'являються до кандидатських дисертацій, а її автор Аксьонова Ілона Ігорівна – заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

професор кафедри фармацевтичної,
біологічної та токсикологічної хімії
Національного медичного
університету імені О.О. Богомольця
МОЗ України,
д. фарм. наук, професор

Вельчинська Олена Василівна

