

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора хімічних наук, професора Галстяна Андрія Генрійовича на дисертаційну роботу Сафонова Андрія Андрійовича на тему «Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник», поданої до спеціалізованої Вченої ради Д 17.600.03 Запорізького державного медико-фармацевтичного університету на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія**

**Ступінь актуальності обраної теми дисертації.** Сучасні наукові технології відіграють важливу роль у створенні нових лікарських препаратів. Для дизайну нової сполуки, яка в майбутньому може стати високоефективною субстанцією, використовують різноманітні методи підбору. Найефективнішим методом є створення нової речовини на основі похідних 1,2,4-триазолової системи. Величезна кількість літературних джерел як вітчизняних, так і закордонних науковців, щодо синтезу та фармакологічної активності похідних 1,2,4-триазолу це підтверджує. Відомі також вже зареєстровані лікарські засоби, які є похідними 1,2,4-триазолу. Це дипіпразол (офтальмологічний засіб) та ситагліптин (гіпоглікемічний засіб).

Виходячи з цього, направлений пошук нових активних фармацевтичних інгредієнтів серед нових синтезованих похідних 1,2,4-триазолу, що містять тіофен-2-ілметильний замісник є актуальним, має теоретичну і практичну значимість.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота Сафонова Андрія Андрійовича виконана відповідно до плану НДР ЗДМУ за темами «Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 3,4-дизаміщених 3(5)-тіо-1,2,4-триазолу з антиоксидантною, антигіпоксичною, antimікробною, кардіо- та гепатопротекторною дією» (№ держреєстрації 0118U007143) та «Синтез, модифікація та дослідження

властивостей похідних 1,2,4-триазолу з метою створення антимікробного лікарського засобу» (№ держреєстрації 0120U101649).

### **Наукова новизна і теоретичне значення одержаних результатів.**

Автором вперше синтезовано похідні 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1H-1,2,4-триазол-5-тіолу, в результаті отримано понад 265 нових речовин, для яких сучасними фізико-хімічними методами аналізу доведено будову і індивідуальність отриманих сполук. Для синтезованих речовин досліджено протимікробну, протигрибкову, протитуберкульозну, аналгетичну, антигіпоксичну, діуретичну, актопротекторну, антирадикальну, антиоксидантну активності, в результаті чого знайдено перспективні біологічно активні сполуки.

На основі вихідних тіолів отримані нові 4-R-іденаміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіоли, для яких вперше реалізовано реакції відновлення та солеутворення.

Сучасними методами синтезу (мікрохвильовий синтез), а також з використанням вже добре відомих методик отримані раніше не описані в літературі 4-R-3-(алкілтіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазоли, 3-(R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазоли, 3-((R-тіо)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-4-аміни, 5,5'-(R-діїлбіс(сульфанди-іл))біс(3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазоли, 2-((5-(тіофен-2-ілметил)-4-R-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етаноли та 1-(4-R<sub>1</sub>-феніл)-2-(R)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанони.

Автором розроблено метод синтезу нових 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот та отримано на їх основі фармакологічно перспективні солі. Використовуючи систему мікрохвильового синтезу зменшено час перебігу реакції естерифікації та збільшено кількісні виходи нових естерів 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот. Також реалізовано синтез нових гідразидів відповідних кислот.

В дисертаційній роботі реалізовано ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолів зі зміною температури та часу нагрівання з використанням системи мікрохвильового синтезу Milestone Flexi Wave. Автором здійснено циклізацію 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу з ароматичними або гетероциклічними кислотами у 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тіадіазоли. Оптимізовано методи отримання нових 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразидів.

Використання комплексу сучасних фізико-хімічних методів аналізу дозволило підтвердити структуру та індивідуальність отриманих речовин.

На основі комплексного підходу до фармакологічного аналізу синтезованих речовин та проведеного біологічного дослідження виявлено малотоксичну та фармакологічно активну сполуку, яку рекомендовано для подальших поглиблених досліджень з можливістю впровадження у фармацевтичну та медичну практики.

Вперше для найбільш активної субстанції досліджено параметри гострої токсичності та вплив високих доз речовини на біохімічні та гістологічні показники, розраховано показники середньоефективної дози. Досліджено фармакокінетичні параметри, а також виявлено можливі метаболіти. На основі результатів поведінкових тестів та отриманих даних біохімічного та гістологічного дослідження моделі іммобілізаційного 6-годинного стресу виявлено та підтверджено стреспротекторні властивості «сполуки-лідер».

Для найбільш активної субстанції – натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату вперше розроблено проект методів контролю якості для виготовлення нестерильних форм.

**Практичне значення одержаних результатів.** За результатами синтезу та дослідження фармакологічної активності нових синтезованих похідних 4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тіолу та 3-(тіофен-2-ілметил)-1*H*-1,2,4-триазол-5-тіолу, створено базу даних на основі аналізу

залежності біологічної дії від структури отриманих речовин, а також запропоновано потенційний стреспротекторний засіб, який стимулює працездатність натрій 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетат. Для «речовини-лідер» розроблено та апробовано проект методів контролю якості, в якому відзначено дані щодо основної характеристики, методів ідентифікації та кількісного визначення основної сполуки та можливих супутніх домішок, належні умови зберігання та граничний термін придатності. Автором досліджено специфічну активність, гостру токсичність та вплив високих доз речовини на біохімічні та гістологічні показники.

Результати наукових досліджень впроваджено в науковий та освітній процеси низки медичних (фармацевтичних) закладів вищої освіти України.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у докторській дисертації.** Достовірність отриманих дисертантом результатів не викликає сумніву, тому що в дисертаційній роботі використано сучасні фізико-хімічні методи аналізу та встановлення будови синтезованих сполук, а також коректні методи дослідження фармакологічних властивостей. Для аналізу властивостей сполук застосовано сучасні комп’ютерні програми. Структуру і індивідуальність отриманих речовин підтверджено комплексним використанням різних методів аналізу: елементного аналізу, ІЧ-,  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопією, мас-, хромато-мас-спектрометрією. Для визначення біологічної активності синтезованих сполук використовувались методи *in silico*, *in vitro* та *in vivo*, а всі отримані дані є статистично достовірні. Поставлені в роботі завдання виконувались на належному науковому рівні, а використані методи досліджень, відповідають вимогам сучасної науки, що дозволило автору успішно вирішити поставлені завдання.

Усі наукові положення і висновки сформульовані дисертантом у роботі, ґрунтуються на отриманих даних теоретичних і експериментальних досліджень і логічно витікають з отриманих результатів. Автор при

виконанні та написанні дисертаційної роботи дотримувався принципів академічної добросердечності.

**Повнота викладу матеріалів дослідження в наукових публікаціях.** За матеріалами дисертації опубліковано 47 наукових праць, у тому числі 27 статей (22 статті у наукових фахових виданнях України та інших країн, з яких 5 входять до наукометричної бази Scopus, 2 входять до наукометричної бази Web Of Science), 6 патентів України на винахід та на корисну модель, 14 тез доповідей.

Публікації та реферат відповідають змісту дисертаційної роботи, написані грамотно та з використанням сучасної наукової термінології. Оформлення дисертаційної роботи та реферату відповідає вимогам державних стандартів України.

**Аналіз докторської дисертації.** Дисертаційна робота Сафонова Андрія Андрійовича на тему «Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник», складається з анотації, вступу, огляду літератури, шести розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел та 3 додатків (23 акти впроваджень). Обсяг основного тексту 296 сторінок, робота проілюстрована 59 таблицями, 226 рисунками. Список використаних джерел містить 289 найменувань, з них 100 кирилицею та 189 латиною.

У вступі дисертаційної роботи викладено актуальність теми, зв'язок наукової праці із затвердженим планом науково-дослідних робіт, сформульовано мету і задачі, які потребують вирішення для досягнення поставленої мети, перелік застосованих наукових методів дослідження, висвітлено наукову новизну одержаних результатів, надані відомості про можливість практичного використання результатів досліджень.

В огляді літератури розглянуто сучасні методи синтезу, перетворення та біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, основні шляхи їх хімічної модифікації.

Проведений літературний пошук дозволив автору сформувати мету і задачі досліджень та показав відсутність систематичного вивчення фармакологічної активності похідних 1,2,4-триазолу.

*Другий розділ* дисертаційної роботи присвячений синтезу, властивостям 4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів та їх 3-алкіл(арил-, гетерил-)тіопохідних: реакції утворення іліденпохідних та їх відновлення, алкілювання галогеналканами, галогенарилами, галогенгетерилами та дигалогеналканами.

Дисертант використовував як сучасні методи синтезу, а саме мікрохвильовий синтез, що дозволило значно зменшити час реакції, збільшити виходи та використати альтернативні реагенти в синтезі 3-алкілтіопохідних, так і вже відомі методи.

У третьому розділі наведений синтез 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанолів та етанонів. Також дисертантом описано та реалізовано отримання етанових кислот, що в подальшому дозволило синтезувати естери, гідразиди і солі на їх основі.

Для зменшення часу реакції естерифікації автор застосував систему мікрохвильового синтезу.

У четвертому розділі досліджено вплив температури та часу нагрівання на утворення продуктів реакції ацилування похідних 4-(R-аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-тіолів з використанням системи мікрохвильового синтезу. Реалізовано синтез 6-R-3-(тіофен-2-ілметил)-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тіадіазолів шляхом циклізації вихідного тіолу з ароматичними кислотами та отримано нові 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)-N'-R-іденацетогідразиди.

У п'ятому розділі дисертації детально представлені результати фармакологічних досліджень протимікробної, протигрибкової, протитуберкульозної, аналгетичної, антигіпоксичної, діуретичної, актопротекторної, антирадикальної, антиоксидантної дії. Встановлені закономірності «будова-дія» та виявлено найбільш перспективні сполуки.

Результатам дослідження параметрів специфічної активності та нешкідливості, а також встановлення середньоективої дози, присвячений *шостий розділ* дисертації. Дані представлені на сучасному науковому рівні, що свідчить про обізнаність дисертанта у відповідних методиках.

У *сьомому розділі* дисертації наведено відомості щодо визначення фармакокінетичних аспектів та розробка методів контролю якості на «сполуку – лідер» для виготовлення нестерильних форм.

Кожний розділ закінчується висновками.

В кінці дисертаційної роботи наведено загальні висновки, що витікають зі всієї наукової роботи.

Реферат дисертації як за структурою, так і за змістом відповідає основним положенням дисертації.

Під час вивчення матеріалів дисертації, аналізу наукових публікацій автора **не було виявлено** ознак порушення академічної добросердечності, а саме академічного plagiatu, самопlagiatu, фабрикації та фальсифікації результатів дослідження. Таким чином, дисертаційна робота Сафонова А.А. є самостійною оригінальною працею та не містить порушень академічної добросердечності.

**Рекомендації щодо використання результатів докторської дисертації.** Методологія планування, стратегія та алгоритм запропонованого пошуку потенційних лікарських засобів при незначній адаптації та вдосконаленні з успіхом можуть бути застосовані у практичній діяльності вузькоспеціалізованих наукових груп. Результати фармакологічного дослідження та впливу замісників на біологічну активність використати для спрямованого синтезу лікарських засобів.

Доцільним є продовження впровадження результатів дослідження, а саме поєднання комп’ютерних та традиційних підходів до пошуку нових лікарських засобів у науковий та навчальний процес фармацевтичних факультетів.

**Зауваження та дискусійні питання стосовно докторської дисертації.**

Загальна оцінка роботи є беззаперечно позитивною. Високо оцінюючи експериментальний рівень дисертаційної роботи, слід, проте, відмітити деякі зауваження, запитання та пропозиції:

1. В дисертаційній роботі наведено значний опис спектральних досліджень, але в межах реферату бажано було б навести характерні сигнали функціональних груп при  $^1\text{H}$  ЯМР-дослідженнях.
2. Дисертант не завжди наводить посилання на номер таблиці, схеми синтезу після першого згадування, що дещо ускладнює сприйняття матеріалу.
3. Подекуди по тексту зустрічаються подвійні назви сполук (2-пропанол – 2-пропіловий спирт, кислота хлороводнева – кислота хлоридна).
4. В роботі вдало приведено застосування системи мікрохвильового синтезу, що призводило до зменшення часу реакції. Чому не було застосовано даний метод у синтезі 2-((4-R-5-(тіофен-2-ілметил)-4Н-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)етанових кислот для пришвидшення реакції?
5. Автором було досліджено 53 сполуки на наявність актопротекторної активності. На підставі чого проводилося дослідження синтезованих речовин?
6. Також в дисертації є невдалі вирази та орфографічні помилки.

**Відповідність дисертації вимогам п. п. 7 і 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук».** Дисертаційна робота Сафонова Андрія Андрійовича на тему «Синтез, перетворення, фізико-хімічні і біологічні властивості похідних 1,2,4-триазолу, які містять тіофен-2-ілметильний замісник» за науковим рівнем, новизною та цінністю одержаних результатів і рекомендацій, а також значною кількістю профільних публікацій за темою дисертації, дотриманням принципів академічної добродетелі повністю відповідає вимогам п. п. 7 і 9 «Порядку

присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України № 1197 від 17 листопада 2021 р., а її автор, Сафонов Андрій Андрійович, беззаперечно заслуговує на присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за фахом 15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія.

Офіційний опонент:

професор кафедри промислової  
фармації Київського національного  
університету технологій та дизайну,  
доктор хімічних наук, професор

А. Г. Галстян

Підпис професора А.Г. Галстяна засвідчує:

Учений секретар КНУТД  
доктор технічних наук, доцент



Н. В. Первая