

## Отзыв

официального оппонента, д.х.н., профессора Фисюка Александра Семёновича на диссертацию Медведевой Натальи Розыевны «Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo* противовирусного препарата «Тризабирин», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

### Актуальность темы

Несмотря на то, что за последние годы в России объем производства лекарств существенно вырос, большая часть из них являются дженериками, сделанными на основе китайских и индийских субстанций. Создание лекарственных форм на базе зарубежных субстанций, использование дженериков программирует патологическое отставание нашей страны на рынке лекарств. Поэтому разработка и изучение новых отечественных лекарственных препаратов является **крайне актуальной задачей**. Настоящая диссертационная работа посвящена изучению нового отечественного противовирусного препарата «Тризабирин» и поиску противовирусных соединений в ряду его структурных аналогов.

### Научная новизна

В работе Медведевой Н.Р. разработан метод синтеза «Тризабирина» и его гомологов и аналогов, а именно 2-замещенных 6-фтор-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов. В соответствии с сформулированной автором концепцией возможных превращений препарата в организме

впервые были исследованы реакции окисления и нуклеофильного замещения сульфонильного фрагмента «Триазавирин». Разработаны методы N-алкилирования 6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-онов, изучены реакции замещения нитрогруппы S- и N-нуклеофилами. Установлено ингибирующее действие «Триазавирин» на протеиндисульфидизомеразу. Впервые выявлено влияние некоторых молекулярных фрагментов «Триазавирин» и его структурных аналогов на противовирусное действие.

### **Практическая значимость**

Найденные закономерности влияния фрагментов молекулы «Триазавирин» и его структурных аналогов на противовирусное действие, безусловно, найдут свое применение в медицинской химии. Несомненной практической значимостью работы является выявление среди структурных аналогов «Триазавирин» новых веществ, обладающих высокой противовирусной активностью.

### **Обоснованность и достоверность научных положений, выводов**

Текст диссертации изложен на 161 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, приложения и списка литературы (107 наименований). **В литературном обзоре** диссертации приведены литературные данные о биологической активности для ряда азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов.

**Обсуждение результатов** собственных исследований диссертанта состоит из двух разделов. **Первый раздел** посвящен исследованию влияния заместителей в препарате на противовирусную активность. Диссертантом были разработаны методы получения аналогов «Триазавирин», содержащих атом фтора в положении С(6) и алкилтиогруппу, различающуюся длиной алкильной цепи, в положении С(2). Сравнение результатов, полученных в результате биологических исследований аналогов и «Триазавирин» показало,

что как метилтио-, так и нитрогруппа существенно увеличивают противовирусную активность. **Второй раздел** обсуждения результатов посвящен моделированию возможных превращений препарата в организме. Было проведено компьютерное моделирование взаимодействия «Триазавирина» с гемагглютинином и нейраминидазой вируса гриппа. Изучены окислительные превращения по атому серы, N-алкилирование и нуклеофильное замещение метилтио-группы такими биогенными S-нуклеофилами как цистеамин, L-цистеин, глутатион. Установлено, что при действии N- и S-нуклеофилов на N-алкилированные аналоги «Триазавирина» происходит нуклеофильное замещение нитро-группы. Показано, что одной из причин противовирусного действия «Триазавирина» может являться восстановление нитрогруппы.

Таким образом, в результате хорошо спланированного эксперимента диссертантом *достигнута основная цель работы.*

*Достоверность результатов не вызывает сомнений*, поскольку обеспечивается высоким уровнем техники эксперимента. Результаты диссертации были доложены и обсуждены на международных и всероссийских конференциях. По материалам диссертации опубликовано 2 статьи и получено 4 патента. Автореферат и опубликованные работы отражают основное содержание диссертации.

#### **По работе сделаны следующие замечания:**

1. При написании диссертации было использовано большое количество аббревиатур, значительная часть из которых не представлена в списке сокращений. Это затрудняет чтение работы.
2. В списке литературы самые свежие работы относятся к 2012 г (4 публикации). Трудно предположить, что за последние 2 года не

появилось ничего достойного упоминания, хотя бы в литературном обзоре.

3. Выводы диссертации сформулированы недостаточно подробно, не дают представления о проделанной работе и напоминают констатацию фактов.
4. В работе присутствуют опечатки, неточности и неудачные выражения, например, на стр. 71 указано, что «Замещение сульфонильного фрагмента в 2-метилсульфонил-1,2,4-триазоло[5,1-][1,2,4]триазине (17a) под действием, как цистеина, так и цистеамина.... протекает с образованием веществ (18-20)...» В то же время, соединение 20 не может быть получено при действии указанных реагентов; в схеме на стр. 75 формула ангидрида пиваловой кислоты указана неверно –  $(\text{CH}_3)_3\text{CO}$ ; на этой же странице допущена ошибка в названии соединения 27 («4-пивалоилоксиметил-триазолотрин»). Непонятно, почему соединения Л87-Л90 на стр.50 названы нуклеозидами; допущена ошибка на стр. 27 («транслантация органов») и др.

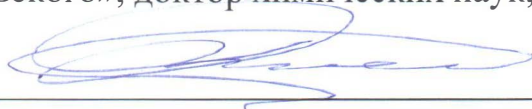
Приведенные замечания не снижают общей высокой оценки данной работы, которая отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

### **Заключение**

Рецензируемая диссертация относится к разряду работ, в которых присутствует четкая постановка цели, глубокая теоретическая проработка объекта исследования, хорошо выполненный эксперимент. Диссертация Медведевой Натальи Розьевны является законченной научно-исследовательской работой. Полученные результаты достоверны, выводы и заключения обоснованы. Уровень и объем выполненных исследований, научная и практическая значимость полученных результатов позволяют

считать, что диссертационная работа отвечает требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», а ее автор, Медведева Н.Р., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВПО «ОмГУ им. Ф.М. Достоевского», доктор химических наук, профессор,



Фисюк Александр Семенович

644077, г. Омск, пр. Мира 55а, химический факультет

E-mail: [fisyuk@chemomsu.ru](mailto:fisyuk@chemomsu.ru)

Тел. раб. +7(3812)642447,

тел. моб. +79139653795

24.12.2014

