

ԿԱՐԾԻՔ

Էլմիրա Կարապետի Հակոբյանի

**« ԱԼԻՑԻԿԼՈՒ- ԵՎ ՀԵՏԵՐՈՑԻԿԼՈՒ[Շ]ՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՆՈՐ ՖՈՒՆԿՑԻՈՆԱԼ
ԵՎ ՀԱՄԱԿՑՎԱԾ ԱԾԱՆՑՅԱԼՆԵՐԻ ՍԻՆԹԵԶՆ ՈՒ ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ
ԱԿՏԻՎՈՒԹՅՈՒՆԸ» ատենախոսության աշխատանքի վերաբերյալ:**

Հեղազոտության արդիականությունը:

Պաշտպանության ներկայացված Է.Կ. Հակոբյանի ատենախոսությունը նվիրված է պոստենցիալ կենսաբանորեն ակտիվ միացությունների սինթեզին և որոնմանը ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[Շ]պիրիդինների նոր ֆուկցիոնալ և համակցված ածանցյալների շարքում:

Աշխատանքի արդիականությունը կայանում է նրանում, որ մարդկությունը իր ողջ կեցության ընթացքում պարբերաբար առնչվել է զանազան հիվանդությունների, վարակների և համաճարակների հետ, որի պատճառով նոր, ավելի արդյունավետ, ավելի անվտանգ դեղամիջոցների և պատվաստանյութերի փնտրտույքը միշտ եղել է անհրաժեշտ և արդիական: Օրինակ, ուռուցքային, սիրտ-անոթային, վիրուսային, բակտերիական և սնկային հիվանդությունները շատ տարածված են և խլում են բազում մարդկային կյանքեր:

Ատենախոսական աշխատանքի շրջանակներում սինթեզված որոշ միացությունները իրենց բարձր ակտիվությամբ և արդյունավետությամբ գերազանցելով վերոհիշյալ հիվանդությունների բուժման ընթացքում կիրառվող որոշ դեղերին, դարձնում են այս հետազոտությունը արդիական և պահանջված:

Ատենախոսության գիտական նորույթը, տեսական և կիրառական նշանակությունը:

Է.Կ. Հակոբյանի ատենախոսության գիտական նորույթը հետևյալն է. հետազոտությունների ընթացքում բարձր մաքրությամբ սինթեզվել են մոտ **երեք հարյուր** նոր միացություններ, այդ թվում նոր հետերոցիկլային համակարգեր՝ պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդիններ և պիրիմիդո[2,1-*f*][1,2,4]տրիազիններ: Առաջին անգամ պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների իզոմերների խառնուրդի 'H ՄՄՌ սպեկտրում նույնականացվել է պիրանո[4,3-*b*]պիրիդինը:

2,7-Նաֆթիրիդինների շարքում հաջողվել է ստանալ 1-ամինո-3-օքսո-2,7-նաֆթիրիդիններ: Ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակաուռուցքային, հակավիրուսային, հակացնցումային, հակաազրեգատային, հակաբակտերիական և հակասնկային հատկությունները:

Է.Կ. Հակոբյանի թեկնածուական ատենախոսությունը շարադրված է հայերեն լեզվով, համակարգչային տպագրության 150 էջի վրա: Հղումների ցանկը ներառում է գրականության 177 աղբյուր հայերեն, ռուսերեն և անգլերեն լեզուներով: Ատենախոսությունը կազմված է ներածությունից, գրականության ակնարկից, արդյունքների քննարկումից, փորձնական մասից, եզրակացություններից, օգտագործված գրականության ցանկից և հավելվածից (46 էջ): Ատենախոսությունը կատարված է մեթոդական բարձր մակարդակով:

Ատենախոսության գրականության ակնարկը, որը բաղկացած է երեք ենթաբաժիններից, նվիրված է ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների սինթեզի մեթոդների, քիմիական փոխարկումների և կենսաբանական ակտիվության վերլուծությանը:

Առաջին ենթաբաժնում, որն իր հերթին բաղկացած է 3 գլուխներից, նկարագրված է ֆուրանի օղակի կառուցումը պիրիդինի ածանցյալների հիման վրա, պիրիդինի օղակի կառուցումը ֆուրանի ածանցյալների հիման վրա և համակցված ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների ստացման այլ մեթոդներ: Ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների քիմիական փոխարկումների բաժնում թվարկված է տարբեր գիտական խմբերի

կողմից իրականացված ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների քիմիական փոխարկումների ուսումնասիրությունները:

Վերջին բաժինը նվիրված է ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների կենսաբանական ակտիվության հետազոտություններին:

Ատենախոսական աշխատանքը կազմված է երկու մասից, որոնցից առաջին և հիմնական մասը նվիրված է ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[*c*]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների սինթեզին: Պարզվել է, որ 3(6)-օքսոպիրիդինների սինթեզը հնարավոր է իրագործել միառեակտորային եղանակով, որն ավելի արդյունավետ է, քան նախկինում կիրառվող եռափուլ մեթոդը: Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների երրորդ իզոմերի հայտնաբերմամբ ցույց է տրվել, որ ենամինների ացիլումը և β-դիկետոնների ցիկլումը ընթանում են ոչ ռեգիոսելեկտիվ: Հայտնաբերվել է, որ երկտեղակալված պիպերազինածանցյալների գերակշիռ մասն օժտված է կենսաբանական ակտիվությամբ, հետևաբար պիպերազինի ածանցյալների կենսաբանական ակտիվության հիմքը պիպերազինի օղակն է: Պարզվել է, որ ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[*c*]պիրիդինների օքսոացետամիդների կողային ակիլ շղթան ածխածնի երկու ատոմով երկարացնելով Սմայլսի տիպի վերախմբավորում տեղի չի ունենում:

Ատենախոսական աշխատանքի երկրորդ հատվածը նվիրված է ալիցիկլո- և հետերոցիկլո[*c*]պիրիդինների նոր ֆունկցիոնալ և համակցված ածանցյալների կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրմանը: Բացահայտվել է, որ հնգացիկլ հետերոցիկլային համակարգեր պիրիդո[1,2-*a*]պիրիմիդինները և պիրիմիդո[1,2-*a*]ազեպինները ցուցաբերում են բարձր հակացնցումային ակտիվություն: Ցույց է տրվել, որ ցիկլերի քանակը էական նշանակություն չունի կենսաբանական ակտիվության հարցում, ինչը հակասում է Լիպինսկու համալրված կանոնին: Պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների, 3(6)-պիպերազինոպիրիդինների, ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների կարբոհիդրազիդների, ֆուրո(թենո)[3,2-*d*]պիրիմիդինների *N*-, *S*-ակիլ և ամինաածանցյալների շարքերում հայտնաբերվել են կենսաբանական բարձր

ակտիվությամբ օժտված միացություններ, որոնք ակտիվությամբ գերազանցում են համեմատական դեղամիջոցներին և ունեն ցածր թունականություն:

Հարկ է նշել, որ կատարված է արժեքավոր աշխատանք, որը ձևակերպված է չափազանց հստակ և գրագետ: Այն կատարվել է ժամանակակից բարձր մակարդակով և նյութի կառուցվածքի ֆիզիկաքիմիական ուսումնասիրման եղանակների լայն ընդգրկումով (ԻԿ, ՄՄՌ, ՌԿԱ): Ստացված արդյունքների իսկությունը կասկած չի հարուցում:

Սակայն, չնայաց ատենախոսության անհերքելի արդյունքներին, դրա վերաբերյալ կան որոշ դիտողություններ:

1. Չնայած ֆուրո[2,3-*b*]պիրիդինների սինթեզի տարբեր մոտեցումների հսկայական թվարկմանը, այնուամենայնիվ, գրականության մեջ այդ ռեակցիաների վերլուծությունը տեսանելի չէ, այսինքն վերջիններիս դրական կողմերն ու թերությունները:

2. Ատենախոսության մեջ կան տպագրական սխալներ, անգլերեն կրճատ անվանումներ՝ DMF, TEA, TEBA և այլն: Կամ նույն անունն այլ ձևով, օրինակ՝ դիօքսան և 1,4-դիօքսան և այլն: Ցանկալի է նաև, որ ատենախոսության մեջ սխեմաները համարակալված լինեն:

3. Ցանկալի կլիներ ավելի մանրամասն նկարագրել որոշ ռեակցիաների մեխանիզմներ.

- ինչո՞ւ 77 և 78 միացությունների դեպքում ակիլացումը տեղի է ունենում միայն մեկ նուկլեոֆիլ կենտրոնով (էջ 45),

- ինչո՞ւ 87 իզոմերը չի ստացվում 83 և 84-ից՝ մրջնաթթվի կամ դրա օրթոէսթերի հետ հիդրազինոաձանցյալների ռեակցիայի ընթացքում, այլ ստացվում է 85 միացությունը՝ հիմնային միջավայրում մշակելիս (էջ 47):

- ինչո՞ւ 89 միացության դեպքում ակիլման ընթացքում Դիմրոտի վերախմբավորում չի նկատվել (էջ 47):

4. Փորձարարական մասում բացակայում է կենսաբանական սկրինինգի և համակարգչային մոդելավորման մեթոդաբանական նկարագրությունը: Չնայած այն հանգամանքին, որ կենսաբանական մասում մասնակիորեն նկատվում է նյութի կառուցվածքի և նրա կենսագործունեության կախվածության վերլուծություն, այնուամենայնիվ, ցանկալի կլիներ հաստատել դոկինգով և ավելի խորը վերլուծությամբ:

Այնուամենայնիվ, չնայած նշված դիտողություններին, ներկայացված ատենախոսությունը իր գիտական նորույթով և գործնական արժեքով համապատասխանում է այն հիմնական պահանջներին, որոնք ՀՀ ԲՈԿ-ը ներկայացնում է թեկնածուական ատենախոսություններին, իսկ հեղինակը՝ Էմիրա Կարապետի Հակոբյանն արժանի է կրելու քիմիական գիտությունների թեկնածուի գիտական աստիճան Բ.ՕՕ.10-«Կենսօրգանական քիմիա» մասնագիտության գծով:

Ատենախոսության սեղմագիրը և հրատարակված հոդվածները լիովին արտացոլում են ատենախոսության բովանդակությունը:

ՀՀ ԳԱԱ «Հայկենսատեխնոլոգիա» ԳԱԿ-ի «Ոչ սպիտակուցային ամինաթթուների և պեպտիդների սինթեզի» լաբորատորիայի վարիչ՝

քիմ.գիտ.թեկնածու

Ա.Ֆ. Մկրտչյան



Հաստատում եմ՝

Պաշտոնական ընդդիմախոս, ք.գ.թ. Ա.Ֆ. Մկրտչյանի ստորագրությունը՝
ՀՀ ԳԱԱ Հայկենսատեխնոլոգիա ԳԱԿ-ի գիտական քարտուղար, կ.գ.թ.

Քոլոյան Հ. Օ.

