

## ОТЗЫВ НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на диссертационную работу **Узаковой Асем Бакитжановны**  
«Новые материалы – гетероциклические производные  $\beta$ -  
аминопропиоамидоксимов для решения проблем здравоохранения  
Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)»,  
представленную на соискание степени доктора философии (PhD)  
по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ

Вопрос реакционной способности органических соединений является актуальным в любом разделе органической химии. Кроме того, поиск ценных биологических свойств вновь синтезированных соединений представляет собой не менее актуальную задачу для медицинских химиков. Диссертационная работа Узаковой А.Б. посвящена изучению реакционной способности  $\beta$ -аминопропиоамидоксимов: определению условий перегруппировки Боултона-Катрицкого 3,5-дизамещенных  $\beta$ -аминопропиоамидоксимов при кислотном и основном гидролизе; алкилированию  $\beta$ -аминопропиоамидоксимов  $\alpha$ -галогенкетонами; получению фармакологически приемлемых солей 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов; *in vitro* биологическому скринингу на противотуберкулезную и противодиабетическую активность; *in silico* тестированию новых образцов на наиболее вероятные виды биологической активности.

Туберкулез и сахарный диабет в последнее время являются острыми проблемами здравоохранения. Диабетические пациенты с ослабленной иммунной системой имеют больший риск прогрессирования латентного туберкулеза до активной формы заболевания. Люди с диабетом имеют в 2–3 раза более высокий риск заболевания туберкулезом по сравнению с людьми без диабета. Около 10 % случаев заболевания туберкулезом во всем мире связаны с диабетом. Люди с диабетом, которые болеют туберкулезом, имеют больший риск смерти во время его лечения и риск его рецидивов после выздоровления. Туберкулез и диабет рассматриваются как конвергенция двух эпидемий.

Эпидемиология туберкулеза и сахарного диабета рассматривается как конвергенция двух эпидемий. Таким образом, существует острая потребность в инновационном подходе к решению проблем в этих областях здравоохранения.

Существующие противотуберкулезные средства обладают недостаточно высокой активностью, имеют выраженные токсические свойства, не полностью решают проблему многолекарственной устойчивости и недостаточно экономически доступны для пациентов. Сейчас на клинических испытаниях в ходе терапии ЛЧ, МЛУ и широколекарственно-устойчивого (ШЛУ) ТБ оценивается 23 противотуберкулезных препарата.

Вследствие лекарственных взаимодействий между препаратами для лечения туберкулеза и сахарного диабета происходит снижение эффективности лечения этих заболеваний. Индивидуальные поливалентные препараты способны взаимодействовать одновременно с несколькими мишенями. Преимущества по сравнению с комбинированным использованием лекарств связаны с более низким риском лекарственных взаимодействий, улучшением ситуации с соблюдением лекарственного режима и более предсказуемым фармакокинетическим профилем.

Тема работы актуальна, поскольку имеется острая необходимость в новых препаратах для лечения социально-значимых заболеваний туберкулеза и диабета.

*Диссертационная работа выполнена в рамках НИР по темам ПЦФ от МОН РК в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»:*

1) «Научно-технологическое обеспечение переработки природного и техногенного сырья в инновационные композиционные неорганические и полимерные материалы, фосфор-, сера-, азот- содержащие биологически активные вещества на основе принципов зеленой химии» (2015-2017, № проекта 0251/ПЦФ);

2) «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами» (2018-2020, ИРН BR05234667-ОТ-20);

*а также в рамках грантового финансирования:*

1) Тема: «Спектральное исследование условий перегруппировки Боултона-Катрицкого 3(β-амино)этил-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов и анти-ТБ скрининг субстратов и продуктов» (2012-2014 гг.; Рег. номер проекта: 0112РК02536; Инв. номер: 0214РК02453; Источник финансирования: КН МОН РК);

2) Тема: «Разработка современных комбинированных форм противотуберкулезных препаратов на основе базовых туберкулостатиков и новых β-аминопропиоамидоксимов»; (2012-2014 гг.); Рег. номер проекта: 0112РК02536; Инв. номер: 0218РКК0003; Источник финансирования: АО НАТР РК);

3) Тема: «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных бета-аминопропиоамидоксимов» (2015-2017); Рег. номер проекта: 0115РК00249; Инв. номер: 0217РК01733; Источник финансирования: КН МОН РК).

В ходе выполнения диссертационной работы с 2014 по 2017 г. Узакова Асем Бакитжановна прошла стажировку под руководством заведующего отделом биоинформатики «Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича», чл.-корр. РАН, проф., д.х.н., Владимира Васильевича Поройкова (г. Москва, Россия).

*Объекты исследования:* Spiropirazolinium соединения, как продукты перегруппировки Боултона-Катрицкого ряда 3-(β-пиперидин-1-ил)-

5-арил-1,2,4-оксадиазолов; 5-Фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины – продукты каталитического алкилирования  $\beta$ -аминопропиоамидоксимов фенацилбромидами; Оксалаты и цитраты 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов как фармакологически приемлемые соли.

Анализ литературы, выполненный диссертантом в соавторстве, по вопросам разработки новых лекарственных средств для лечения туберкулеза и сахарного диабета, компьютерной разработки лекарств, перегруппировки Боултона-Катрицкого указывает, что представленные в работе результаты, являются актуальными, как в области органической химии, так и в области поиска новых лекарственных средств с помощью биоинформатики и с помощью биологического скрининга.

Теоретическую ценность работы составляет часть по обнаруженной в работе для 5-арил-3-[2- $\beta$ -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов перегруппировки Боултона-Катрицкого в хлорид гидрат и замещенные бензоаты 2-аминоспиролпиразолиниевых соединений. Ранее в литературе примеры такой перегруппировки 1,2,4-оксадиазолов были отмечены только в жестких условиях (140-250 °C) с образованием пиразолинов и пиразолов с плоской структурой. В нашей работе 5-арил-3-[2- $\beta$ -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы претерпевают перегруппировку при комнатной температуре с образованием бизарядных спиропиразолиниевых хлоридов и замещенных бензоатов.

В результате проведенных исследований Узаковой А.Б. синтезировано 25 новых производных  $\beta$ -аминопропиоамидоксимов: бензоаты и хлорид спиропиразолинового соединения, 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины и их фармакологически приемлемые соли (оксалаты и цитраты); выполнен *in vitro* и *in silico* скрининг на противотуберкулезную и противодиабетическую активность.

Значительную часть работы занимает тщательное доказательство строения на основе как рутинных физико-химических методов (элементный анализ, т. пл., показатель подвижности), так и спектральных методов (спектроскопия ИК и ЯМР и рентгеноструктурный анализ).

*In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг в ряду О-ароил- $\beta$ -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов позволил выявить потенциальные бифункциональные соединения с высокой *in vitro* противодиабетической активностью и выраженной противотуберкулезной активностью.

Узаковой А.Б. проведен *in silico* анализ групп синтезированных соединений. При поиске в базах данных синтезированные структуры не обнаружены, а низкая вероятность противотуберкулезной и противодиабетической активности для имеющихся структурных аналогов может свидетельствовать как о новизне изученных соединений, так и об отсутствии известных данных об этих активностях.

Владение программами компьютерного моделирования технологических процессов Chem.Cad и HYSYS дали возможность разработать гибкую модульную установку малотоннажного получения наиболее перспективных производных  $\beta$ -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов.

Самой Узаковой А.Б. присущи квалифицированный уровень выполнения химического эксперимента, умение анализировать и обобщать полученные результаты в сопоставлении с литературными данными. Теоретическая и экспериментальная подготовка, владение современными физико-химическими методами исследования характеризуют Узакову А.Б. как сформировавшегося ученого, способного определять и успешно решать поставленные задачи. Исследования проведены диссертантом тщательно, полученные результаты хорошо обоснованы экспериментально. Диссертационная работа в целом характеризуется внутренним единством полученных результатов.

Считаю, что данная диссертационная работа по актуальности, научной новизне, практической значимости полученных результатов по всем параметрам отвечает квалификационным требованиям, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Узакова Асем Бакытжановна является квалифицированным химиком-органиком и заслуживает присуждения ей степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ.

*Научный руководитель:*

Главный научный сотрудник лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», доктор химических наук, профессор Каюкова Л.А.

