

ОТЗЫВ

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

1. Актуальность темы исследования и ее связь с общенаучными и общегосударственными программами (запросами практики и развития науки и техники).

Проблема поиска и разработки новых более безопасных и эффективных многофункциональных лекарственных препаратов для терапии социально значимых заболеваний, включая туберкулез и диабет, является весьма актуальной поскольку: (1) эти заболевания широко распространены; (2) имеющиеся препараты обладают существенными недостатками; (3) в процессе их применения возникает резистентность. Именно на решение данной проблемы и нацелено исследование, проведенное А.Б. Узаковой. Работа выполнена в Казахстанско-Британском техническом университете и в Лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» в соответствии с темами научно-исследовательских работ (НИР) «Фундаментальные основы и научные подходы и методы создания нового поколения уникальных инновационных биологически активных полифункциональных насыщенных карбо- и гетеро(аза-, окса- и/или тиа)циклических систем для практической медицины, ветеринарии и растениеводства» (2012–2014 г.г.), «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных β -аминопропиоамидоксимов» (2015–2017 г.г.), «Синтетическое конструирование сложных молекулярных систем на основе базисных исходных как природных, так и синтетических соединений с композиционными функциональными группами классическими и зелеными методами тонкого органического синтеза» (2015–2017 г.г.), «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами» (2018-2020 г.г.).

2. Научные результаты в рамках требований к диссертациям (п.п. 2, 5, 6 «Правил присуждения ученых степеней»).

В представленной работе на основе проведенного исследования диссертантом получены следующие новые научные результаты:

– Изучена химическая стабильность 3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-5-арил-1,2,4-оксадиазолов в присутствии влаги и HCl при комнатной температуре. Оказалось, что 1,2,4-оксадиазолы при комнатной температуре в H₂O, DMF + H₂O и в присутствии HCl претерпевают перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием спиропиразолиновых соединений. Показано, что в первом и во втором случае гидролиз 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов дает бензоаты 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]дец-1-ен-5-аммония, а при действии HCl на 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы образуются их гидрохлориды, а также гидрат хлорида 2-амино-1,5-диазаспиро[4.5]дец-1-ен-5-ия.

– Взаимодействие β -аминопропиоамидоксимов с фенацилбромидами в ацетоне позволило синтезировать новые соединения – замещенные 1,2,4-

оксадиазинам (5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины. На основе этих соединений были получены фармакологически приемлемые соли: оксалаты и цитраты.

– Проведен скрининг *in vitro* синтезированных соединений на противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Выявлены соединения, по активности превышающие действие используемых в медицинской практике эталонных веществ (рифампицин и акарбоза).

3. Степень обоснованности и достоверности каждого научного результата (научного положения), выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.

Достоверность полученных соискателем результатов подтверждается использованием современных приборов и методов анализа. В работе для установления структуры соединений применялись как физико-химические (элементный анализ, определение температуры плавления (кипения), проведение тонкослойной хроматографии (ТСХ) и установление индекса подвижности (R_f)), так и спектроскопические методы (ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, рентгеноструктурный анализ) на приборах, имеющихся в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», г. Алматы, Казахстан; в Лаборатории коллективного пользования ВКГУ им. С. Аманжолова, г. Усть-Каменогорск, Казахстан и в «ФГБУН Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН».

Скрининг биологической активности синтезированных соединений *in vitro* проведен в ведущих организациях биомедицинского профиля: РГП «Национальный центр биотехнологии», г. Нур-Султан, Казахстан и в РГП Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК, г. Алматы, Казахстан.

Оценка биологической активности синтезированных в работе новых соединений *in silico* осуществлена в Научно-исследовательском институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, г. Москва, Россия.

Выводы, сформулированные в диссертации, вполне обоснованы и логично вытекают из содержания диссертации.

4. Степень новизны каждого научного результата (положения), выводов и заключений соискателя, сформулированных в диссертации.

– Впервые обнаружена перегруппировка 3-(□-пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов до спиропиразолиниевых структур при воздействии на них хлористого водорода и воды;

– Впервые разработаны условия получения новых 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов;

– На основе 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов с хорошими выходами получены новые фармакологически приемлемые соли: оксалаты и цитраты 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов;

– Выявлены новые соединения, обладающие *in vitro* противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами, которые по активности превышают активность препаратов сравнения; они защищены охранными документами Республики Казахстан.

– Методами хемоинформатики впервые выполнен анализ потенциальной биологической активности О-ароил-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов и 5-замещенных фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов.

Основные результаты работы опубликованы в журналах, индексируемых Scopus и Web of Science, ККСОН МОН РК, а также представлены и обсуждены на научно-практических республиканских и международных научных конференциях.

5. Оценка внутреннего единства полученных результатов.

Полученные соискателем результаты характеризуются внутренним единством, включая постановку целей и задач исследования, разработку оптимальных путей синтеза, получение продуктов, идентификацию структуры синтезированных веществ физико-химическими методами исследования и теоретическую интерпретацию полученных данных.

6. Направленность полученных соискателем результатов на решение соответствующей актуальной проблемы, теоретической или прикладной задачи.

Полученные в работе результаты направлены на решение актуальных проблем связанных с:

1. разработкой технологичных методов синтеза новых органических соединений с потенциальной биологической активностью;
2. установлением их строения с помощью комплекса физико-химических и спектральных данных: ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР (¹H и ¹³C), рентгеноструктурный анализ.
3. Оценкой *in silico* и *in vitro* противотуберкулезной и противодиабетической активности новых соединений.

7. Подтверждение достаточной полноты публикации основных положений, результатов, выводов и заключения диссертации.

Основные положения, результаты и выводы диссертационной работы опубликованы в 11 научных статьях; 3 патентах Республики Казахстан и 13 тезисах докладов на международных и республиканских конференциях.

8. Соответствие аннотации (автореферата) содержанию диссертации.

Аннотация соответствует содержанию диссертации.

9. Недостатки по содержанию и оформлению диссертации.

1. Наиболее вероятные, согласно компьютерному прогнозу, виды биологической активности синтезированных соединений не исследованы экспериментально, поскольку эта задача, по-видимому, выходит за пределы целей диссертационной работы.
2. В работе имеют место отдельные неудачные выражения, опечатки при написании текста и структурных формул.

Однако, указанные замечания носят рекомендательный характер и не снижают общей ценности диссертационной работы. Их можно рассматривать, как предложения по дальнейшему развитию темы, начатой в данном исследовании.

10. Соответствие диссертации предъявляемым требованиям раздела 2 «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по надзору и аттестации в сфере образования и науки РК.

Диссертационная работа Узаковой А.Б. представляет собой целостное научное исследование, выполненное на актуальную и востребованную тему. Совокупность изложенных в диссертации идей, подходов и полученных результатов является существенным вкладом в синтетическую органическую и медицинскую химию.

Диссертационная работа Узаковой А.Б. «Новые материалы – гетероциклические производные β -аминопропиоамидоксимов для решения проблем здравоохранения Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)» соответствует требованиям раздела 2 «Правил присуждения ученых степеней» Комитета по контролю в сфере образования и науки МОН РК, предъявляемым к диссертациям. Узакова Асем Бакитжановна заслуживает выдвижения диссертационной работы на защиту по соисканию ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ за разработку методов синтеза новых производных β -аминопропиоамидоксимов для применения в медицине субстанций с противотуберкулезной и противодиабетической активностью.

Зарубежный научный консультант:

Главный научный сотрудник, заведующий отделом биоинформатики и лабораторией структурно-функционального конструирования лекарств Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича», член-корреспондент РАН, профессор, доктор биологических наук, кандидат физико-математических наук

Поройков Владимир Васильевич

Подпись Поройков В.В.
заверяю
Ученый секретарь ИБМХ к.х.н. Карпова Е.А.

