

ОТЗЫВ

официального рецензента 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. Тема диссертации соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами 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 Болутона-Катрицкого 3-(β -амино)этил-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов и анти-ТБ скрининг субстратов и продуктов» (2012-2014 гг.; Рег. № проекта: 0112РК02536; Инв. №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. № проекта: 0112РК02536; Инв. № 0218РКК0003; Источник финансирования: АО НАТР РК;

3) Тема: «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных бета-аминопропиоамидоксимов» (2015-2017); Рег. № проекта: 0115РК00249; Инв. № 0217РК01733; Источник финансирования: КН МОН РК.

2. Важность для науки.

Полученные результаты по разработке методов синтеза новых соединений вносят вклад в область фундаментальной и прикладной органической химии, важность работы хорошо раскрыта в литературном обзоре, а также в обсуждении результатов работы:

– проведены реакции синтеза спиропиразолиниевых соединений путем взаимодействия 3-(β -амино)этил-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолов с соляной кислотой в диэтиловом эфире. При этом происходят разные виды

перегруппировки Боултона-Катрицкого с образованием спиропиразолиниевых соединений;

– синтезированы замещенные 1,2,4-оксадиазины – (5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины

– получены фармакологически приемлемые соли (5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов: оксалаты и цитраты;

– проведен *in vitro* скрининг синтезированных β-аминопропиоамидоксимов на противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Среди них обнаружены соединения, обладающие высокой биологической активностью;

– *In silico* виртуальный биологический скрининг новых, синтезированных в работе, соединений воспроизводит результаты *in vitro* скрининга. По программе PASS у производных β-аминопропиоамидоксимов: О-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов противотуберкулезная и противодиабетическая активность определяется с малой вероятностью, что свидетельствует о сравнительно высокой новизне этих молекул по отношению к известным соединениям с противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами.

3. Принцип самостоятельности

Уровень самостоятельности автора заключался в подготовке и изучении литературных данных по теме диссертации, постановке экспериментов по синтезу новых веществ: ацилирование и каталитическое алкилирование β-аминопропиоамидоксимов и переведении нерастворимых веществ в растворимые виды биологически активных субстратов, а также выполнении и интерпретации анализов полученных образцов.

4. Принцип внутреннего единства.

Работа характеризуется внутренним единством. Проведение экспериментальных данных обусловлено поставленной целью диссертационной работы. Исследования относятся к синтезу производных β-аминопропиоамидоксимов, обладающих биологическими активными свойствами, доказанными результатами проведенных фармакологических испытаний. Все разделы диссертационной работы логично взаимосвязаны, выводы полностью отражают основные результаты проведенного исследования.

5. Принцип научной новизны.

Степень новизны научного результата, заключения и выводов определяется тем, что автором:

– Впервые в ряду 3-(β-пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов при воздействии на них хлористого водорода и воды

обнаружена перегруппировка Боултона-Катрицкого до спиропиразолиниевых структур;

– 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;

– В ходе *in vitro* скрининга выявлены новые соединения, обладающие противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами, которые по активности превышают препараты, применяемые в медицинской практике;

– Методами *in silico* компьютерного биоскрининга подтверждены данные *in vitro* противотуберкулезного и противодиабетического скрининга 5-X-замещенный фенил-3-β-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазолов (X = *para*-CH₃, *para*-Br, *meta*-Cl), которые показали активность на ЛЧ и МЛУ штаммах *M. tuberculosis* (МИК: 1; 0,01; 0,01 мкг/мл, соответственно) и имели выраженные противодиабетические свойства со значениями *in vitro* α-глюкозидазной противодиабетической активности в 67,2 %; 68,7 %; 67,2 %, соответственно, указывающими на близкую к акарбозе ингибирующую активность (75,5 %).

6. Обоснованность основных выводов.

Основные положения, выводы и заключения научно обоснованы. Корректность обсуждения результатов исследования не вызывает сомнений в их достоверности.

Работа выполнена на высоком научном уровне с использованием современных физико-химических методов исследований - ИК и ЯМР ¹H, ¹³C спектроскопии, элементного анализа и метода тонкослойной хроматографии. Скрининг на биологическую активность синтезированных соединений выполнен в ведущих организациях медицинского профиля: РГП «Национальный центр биотехнологии», РГП Национального научного центра фтизиопульмонологии РК.

Представленный в работе экспериментальный материал и полученные выводы позволяют положительно оценить данную работу.

7. Основные положения, выносимые на защиту.

– Синтез и строение исходных гидрохлоридов и оснований O-ароил-β-пиперидинопропиоамидоксимов, 3-(β-пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов;

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

– Синтез и строение 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов и их солей: оксалатов и цитратов;

– Высокая *in vitro* противотуберкулезная и противодиабетическая активность некоторых новых производных β -аминопропиоамидоксимов.

– *In silico* оценка потенциальной биологической активности основания О-ароил- β -аминоэтилпропиоамидоксимов, 5-замещенный фенил-3-(β -пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов.

Все основные положения являются новыми, результаты и выводы диссертационной работы достаточно полно освещены публикациями. По результатам исследований диссертации, опубликовано 29 научных работ: в 4 статьях в рейтинговых журналах, 3 патента, 7 научных статей и 15 тезисов докладов на международных и республиканских конференциях.

8. Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой информации.

Подробно описаны и обоснованы следующие методики органического синтеза: 1) кислотный гидролиз 5-замещенных фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при воздействии эфирного раствора HCl и кипячения в воде; 2) каталитическое алкилирование β -аминопропиоамидоксимов фенацилбромидом, получение 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов; 3) синтез и оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов.

Обоснована технологическая схема по получению основания О-ароил- β -аминоэтилпропиоамидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов. *In silico* скрининг выполнен с помощью компьютерной программы PASSonline. Полученные *in silico* данные проверено на *in vitro* и *in vivo* биологическим скринингом. Список литературы содержит ссылки на источники, подтверждающие важные утверждения диссертации и обосновывающие выбранные методы синтеза. Список литературы содержит 123 использованных источников, достаточных для литературного обзора.

9. Принцип практической ценности.

Проведенное исследование связано с актуальными проблемами органического синтеза – с изучением реакционной способности многофункциональных соединений и установлением пространственного строения вновь синтезированных веществ, что имеет важное теоретическое значение в изучении биологически активных азотсодержащих соединений. Синтез новых потенциально биологически активных соединений, исследование их свойств, определение особенностей структуры полученных веществ, выявление их биологической активности могут найти применение на практике для получения подобных соединений в органической химии. Все предложения являются абсолютно новыми, что подтверждается опубликованными научными статьями и полученными в 3 патентах Республики Казахстан инновационном и на полезную модель.

10. Качество написания и оформления.

Качество академического письма высокое. Но по оформлению имеются замечания редакционного характера, опечатки и неточности.

В целом, указанные замечания не носят принципиального характера и не снижают достаточно высокую ценность основных положений, выводов и научных результатов работы.

Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ»

После рассмотрения работы имеются пожелания, что автору необходимо проявить инициативу и проделать практические шаги для внедрения интересных результатов в медицинскую практику.

Диссертационная работа по актуальности, научной новизне, теоретическому и практическому значению полученных результатов представляет собой научно-обоснованное исследование, вносящее определенный вклад в решение приоритетной задачи по разработке методов синтеза, изучению строения и свойств новых производных β -аминопропиоамидоксимов и созданию новых лекарственных препаратов на основе синтезированных соединений.

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 и Узакова Асем Бакитжановна заслуживает присуждения ученой степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ.

Кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники КазНМУ

им.С.Д. Асфендиярова **ҚОЛЫҢ РАСТАЙМЫН** Ахелова Айман Лесбековна

«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ Құжаттамалық қамтамасыз ету және бақылау бөлімінің басшысы
ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Руководитель отдела документационного обеспечения и контроля
НАО «Казахский национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова»