

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Саватеева Константина Валерьевича на тему «Азоло[а]пиримидины: привилегированный класс гетероциклов с полезными свойствами», представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Создание новых органических соединений, обладающих практически полезными свойствами, является одной из фундаментальных задач современной органической химии. Особую значимость это направление приобретает в контексте медицинской химии, где разработка новых хемотипов и индивидуальных молекул с заданной фармакологической активностью является ключевым этапом в создании новых лекарственных препаратов. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в этой области в течение последних десятилетий, современная медицинская и синтетическая органическая химия, медицина и фармакология все еще сталкиваются с весьма серьезными вызовами и проблемами. В частности, до сих пор не решена проблема возникновения лекарственной резистентности у патогенов и опухолевых клеток, имеется серьезный запрос на терапию ранее неизлечимых или трудноизлечимых состояний. Это обуславливает необходимость поиска новых эффективных и безопасных химиотерапевтических агентов и потребность в дальнейшем развитии методов их синтеза.

С этой точки зрения перспективным классом соединений являются полиазотистые конденсированные гетероциклы, структурно родственные природным пуринам. Азоло[а]пиримидины, содержащие мостиковый атом азота, представляют собой один из таких «привилегированных» классов соединений, поскольку являются биоизостерами пуриновых оснований – ключевых структурных элементов нуклеиновых кислот. Благодаря возможности тонкой настройки биологической активности путем направленной модификации гетероциклического ядра, азоло[а]пиримидины можно рассматривать в качестве перспективной платформы для создания новых противовирусных, противоопухолевых, противовоспалительных и других лекарственных агентов. Систематическое же развитие методологии их синтеза и функционализации, а также установление фундаментальных корреляций «структура-свойство» представляет собой важную и востребованную научную задачу, решение которой имеет как фундаментальное, так и прикладное значение, особенно в свете необходимости укрепления технологического суверенитета и развития отечественной фармацевтической отрасли.

С учетом вышесказанного, диссертационная работа Саватеева К.В., нацеленная на разработку эффективных подходов к конструированию и систематическое изучение возможностей функционализации азоло[а]пиримидиновой системы для направленного синтеза конденсированных азагетероциклических систем с широким спектром полезного фармакологического действия, безусловно, обладает и **актуальностью, и фундаментальной, и практической значимостью.**

В ходе проведенного исследования автором были разработаны и оптимизированы методы построения азоло[а]пиримидинового ядра. В частности, был предложен и реализован оригинальный региоспецифичный подход к синтезу N9-замещенных пуринов и 8-азапуринов, основанный на реконструктивной методологии, что открывает путь к получению как известных, так и новых хемотипов аналогов природных нуклеозидов. Созданы методы синтеза и функционализации нитрилсодержащих азолопиримидинов, в том числе для получения новых гетероциклических систем, таких как 6-(тетразол-5-ил)азолопиримидины. Продемонстрированы возможности применения азолопиримидинов для конструирования гибридных молекул, совмещающих в себе различные фармакофорные фрагменты. Для обширной библиотеки синтезированных соединений проведено систематическое изучение фармакологических свойств, в результате которого выявлены перспективные кандидаты с противовирусной, противовоспалительной, антикоагулянтной и противоопухолевой активностью, а один из лидеров (Триазид) успешно продвинул до стадии клинических испытаний.

Принципиальных вопросов к существу работы после прочтения автореферата диссертации Саватеева К.В. не возникает. Тем не менее, имеются следующие замечания:

1. На стр. 33 автореферата автором приводятся две предполагаемые схемы образования пиримидоазолоазинов **3.12, 3.13** (схема 3.7). Согласно полученным автором данным, из двух возможных схем реа-

лизуется схема Б. При этом отмечается, что в случае производных анилина и вторичных аминов реакция протекает только в случае триазина **3.11**. Можно понять причину, по которой не протекает реакция менее электрофильного триазолопиримидина **3.3** с ароматическими аминами: низкая нуклеофильность атома азота в последних препятствует присоединению амина к нитрильной группе с образованием амида. Однако эта логика дает сбой при переходе к алифатическим аминам: вторичные амины в реакцию с соединением **3.3** не вступают, в то время как *менее* нуклеофильные первичные реагируют, хотя картина должна быть прямо противоположной. В чем может заключаться причина такого расхождения?

2. На стр. 41, описывая синтез «гибридных» молекул, автор сообщает, что «*В результате проведенного модельного эксперимента была доказана возможность полученных гибридных соединений выступать в качестве пролекарств*». При этом условия модельного эксперимента – гидролиза связи C-S в соединении **4.10** (схема 4.4), на основе которого делается столь однозначный вывод, весьма далеки от физиологических (кипячение в водно-этанольном растворе хлороводорода). На мой взгляд, здесь стоит быть менее категоричным – в живом организме эта связь может оказаться устойчивой.

3. На стр. 37, при обсуждении биологической активности соединений **3.9**, автор отмечает, что между экспериментально определённой цитотоксичностью и результатами молекулярного докинга наблюдается «*сильная прямая корреляция*». Здесь стоило бы привести величину коэффициента корреляции, не ограничиваясь её качественной оценкой.

Вышеуказанные замечания не влияют на общее благоприятное впечатление от работы. Диссертация Саватеева Константина Валерьевича на тему «Азоло[а]пиримидины: привилегированный класс гетероциклов с полезными свойствами» представляет собой законченное исследование, результаты которого представляют несомненный теоретический и практический интерес. Диссертационное исследование по актуальности, поставленной задаче, новизне, достоверности и практической значимости полученных результатов полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям и отвечает критериям, изложенным в п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», а его автор – Саватеев Константин Валерьевич – заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Ведущий научный сотрудник лаборатории элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», доктор химических наук (1.4.3. Органическая химия), проф. АН РТ., проф. РАН



Газизов Альмир Сабинович, доктор химических наук, профессор АН РТ, профессор РАН, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук», 420088, г. Казань, ул. Академика Арбузова, 8, e-mail: agazizov@iopc.ru, тел.: (843)272-73-24