

## Отзыв

официального оппонента Островского Владимира Ароновича  
по диссертации Сапожниковой Ирины Михайловны  
«Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных  
противодиабетических препаратов», представленной на соискание  
учёной степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.3. *Органическая химия*

В начале моего отзыва я позволю себе несколько абстрагироваться от текста вводных разделов диссертационного исследования и выскажу собственные умозаключения, которые помогли мне обоснованно констатировать актуальность и научную новизну разработанной темы. Как следует из титульного заголовка и обсуждения результатов, диссертант синтезировала ряд аннелированных гетероциклических соединений и пыталась распознать среди них перспективные лекарственные кандидаты, обладающие антигликирующей активностью. Безусловно, поиск новых, эффективных препаратов для лечения сахарного диабета – исключительно важное и актуальное направление медицины. Полагаю, что в свете последних событий на фронте здравоохранения эта тема приобрела особое значение. Начиная с середины 80-х годов прошлого века, человечество столкнулось с появлением пандемически опасных вирусных инфекций, распространение которых угрожает не только здоровью населения и экономическому статусу отдельных стран, но также и всей современной цивилизации. В 2019 году к печально известным заболеваниям, таким как СПИД, разновидности гриппа A/H1N1, A/H5N1, геморрагическая лихорадка Эбола и др. добавилась новая коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2), вызывающая COVID-19 [FDA. Novel coronavirus (2019-nCoV); <http://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/mcm-issues/novel-coronavirus-2019-ncov>]. Возбудителями всех перечисленных инфекционных заболеваний являются РНК-геномные вирусы. Эффективные лекарственные



средства для лечения и профилактики SARS-CoV-2 пока не найдены и единственным признанным инструментом борьбы с захватившей планету пандемией остается вакцинация населения. По мнению академика РАН Олега Ивановича Киселева, многие годы возглавлявшего НИИ Гриппа в Санкт-Петербурге, «Актуальность проблемы разработки противовирусных препаратов определяется как наличием, так и отсутствием профилактических вакцин против вновь возникающих инфекций» [Киселев О.И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. – СПб: Росток. 2012. С.9]. Важно подчеркнуть, что в последнее время выявлены глубокие, ранее недооцененные тенденции в течении заболевания у пациентов, страдающих от новой короновиральной инфекцией, которые, по мнению экспертов, могут внести существенные коррективы в стратегию разработки соответствующих лекарственных средств. Так, лечение пациентов с диагнозом COVID-19, страдающих сахарным диабетом сопровождается осложнениями, которые приводят к течению заболевания по неблагоприятным сценариям. Отсюда и новая тенденция в целевых исходных установках, предлагаемых для компьютерного прогноза биологической активности. Подчеркну, что именно компьютерный прогноз, основанный на методологии 3D-QSAR, а не тотальный скрининг, комбинаторика и т.п., низкая эффективность которых давно доказана, является основой для конструирования молекулярной структуры активного ингредиента лекарственного средства в 21-м веке. [В.А. Островский, Импортзамещение синтетических лекарственных средств. Взгляд химика-технолога. Тезисы докл. XXIX Научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии. «Реактив-15». Новосибирск. Академгородок, Изд-ВШ, НИОХ СО РАН, 28 сентября – 1 октября 2015 г., с.15].



Отсюда следует, что лекарственные средства для химиотерапии SARS-CoV-2 должны представлять собой либо химиопрепараты комплексного (многоцелевого) действия, либо являться компонентами лекарственных коктейлей. Возвращаясь к теме диссертации, отмечу, что, учитывая существенные различия в природе биологических мишеней, важных при компьютерной оценке противовирусной и антигликирующей активностей, а также справедливо отмеченную автором сильную зависимость биологической активности азолазинов от локализации в кольце фармакофорных групп, создание универсального препарата, сочетающего противовирусную и антигликирующую активность, в ближайшей перспективе маловероятно. В качестве альтернативы быть может не вполне осознанно, соискателем предложена рациональная и вполне понятная стратегия, заимствованная из принципов построения гибких производственных систем (ГПС) малотоннажной химии [Островский В.А. Гибкая производственная система «АЗОЛЫ». Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), 2013, №28 (47), с.39-42]. В основу стратегического плана диссертации положены результаты исследований и разработок научной школы УрФУ, к которой, собственно, и принадлежит соискатель ученой степени. Общеизвестно, что данная научная школа создала уникальный научный задел в области направленного синтеза биологически активных соединений в ряду азолов, азинов, в том числе аннелированных азола[5,1-с][1,2,4]триазинов. В последние годы значительными успехами отмечены результаты исследований и разработок в области создания активных ингредиентов противовирусных лекарственных средств. Достаточно упомянуть 7-(метил-сульфанил)-3-нитро[1,2,4]триазоло[5,1-с]триазин-4(1H)-он - активный фармацевтический ингредиент противовирусного



лекарственного средства Триазавирин, (Регистрационное удостоверение ЛП-002604 от 28.08.2014 г., ФСП № 002604-280814). В 2021 году Минздрав РФ присвоил данному лекарственному средству безрецептурный статус. Отмечу, что методы химической сборки аннелированного 1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ядра разработаны и оптимизированы учеными УрФУ и ИОС УрО РАН на высоком фундаментальном и пилотном уровне, что способствует сокращению временных и финансовых затрат на функционализацию и масштабирование. После анализа материала рукописи имею основание утверждать, что именно этот алгоритм реализован в диссертационной работе Ирины Михайловны Сапожниковой, посвященной структурной модификации (функционализации) азоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ядра, а также распознаванию среди соответствующих продуктов синтеза соединений-лидеров, обладающих выраженной антигликирующей активностью и относительно низкой острой токсичностью. Было бы правильно (замечание №1, стр. 8 настоящего отзыва), если бы соискатель степени уделила несколько большее внимание обоснованию выбора магистрального пути собственного исследования, избавив оппонента от этой обязанности.

Таким образом, можно констатировать, что диссертационное исследование И.М. Сапожниковой выполнено **на актуальную тему**, отвечает паспорту заявленной специальности (1.4.3. Органическая химия), а положения, выносимые на защиту, соответствуют сформулированной цели и поставленным задачам.

Констатирую, что цель работы и поставленные задачи, приведенные на стр. 4 автореферата, сформулированы достаточно четко и объемно и сделано это в результате детального анализа библиографии. Обсуждению результатов предпослан обстоятельный аналитический обзор, занимающего 45 страниц текста рукописи и



включающий 129 источников, опубликованных с глубиной поиска 34 года (1986 – 2020). При знакомстве с этой главой возникают некоторые вопросы. На стр.9 утверждается, что аналитический обзор «посвящен рассмотрению противодиабетической активности соединений, содержащих в своей структуре азолазиновый скаффолд». Это неполное определение, так как в обзоре также содержится важная для формулировки цели информация о методах аннелирования азольного цикла к 1,2,4-триазиновому кольцу (стр. 47-54 диссертации). Если бы этот раздел отсутствовал в аналитическом обзоре, то сформулировать цель работы и правильно определить задачи, было бы просто невозможно. В рукописи диссертации это и не сделано так как «цели и задачи» указаны только на стр.4 автореферата. Трудно объяснить отсутствие этого раздела в рукописи, так как цель квалификационной работы без всякой альтернативы может быть сформулирована исключительно в результате анализа библиографии. Данная недоработка соискателя отмечена в замечании №2 (стр.8 отзыва оппонента).

Основные усилия диссертанта, как следует из главы «Обсуждение результатов», были сосредоточены на синтезе и структурной модификации упомянутого выше азола[5,1-с][1,2,4]триазинового ядра с целью получения функциональных производных, содержащих фармакофорные группы как заместители в различных положениях пяти- и шестичленных колец аннелированной системы. На этом этапе диссертационного исследования соискатель степени продемонстрировала высокую квалификацию химика-синтетика, получив значительное (около 80) количество новых соединений, строение и индивидуальность которых были доказаны исчерпывающим образом с помощью современных прецизионных инструментальных методов. Для реализации тактических планов включающих синтез и функционализацию азолазинового ядра, были



использованы как классические для органической химии химические превращения, так и перспективные именные реакции, расширяющие имеющийся арсенал. Автор диссертации продемонстрировала свободное владение методами синтеза и последующей *in situ* циклизацией гидразонов, полученных в результате азосочетания солей диазония, с солями соединений, обладающих выраженной СН-кислотностью: диэтилмалонатом, этилбензоилацетатом и этилнитроацетатом. В результате были сформированы аннелированные азолотриазины, содержащие в положении 3 шестичленного цикла этоксикарбонильную и нитрогруппу. При этом у атома C<sup>3</sup> 1,2,4-триазиольного кольца находятся различные по своей природе заместители: R = H, SMe, Set, S-Pr, CO<sub>2</sub>Et, а у атома C<sup>4</sup> пиразолильного цикла – R=Br, NO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>Et, CO<sub>2</sub>Na. Одним из интересных направлений, которое, безусловно, заслуживает дальнейшего развития, является восстановление нитрогруппы в положении 3 аннелированного субстрата до аминогруппы с использованием Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Полагаю, что эта тема, затронутая пока не слишком глубоко, может вырасти в самостоятельный объект исследования и разработок. Значительное внимание уделено в работе введению нитрильной группы в аннелированный субстрат. Это направление структурной модификации является весьма перспективным, так как позволяет расширить круг объектов, представленных для исследования биологической активности. Такие возможности были продемонстрированы на примере реакций с аминотиолами, цистеамином и с цистеином, в результате чего были получены соответствующие производные тиазолина и тиазолинкарбоновой кислоты. Можно было попытаться использовать реакционную способность нитрильной группы и в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения с алкиламмонийазидами. Такой эксперимент мог с высокой вероятностью позволить ввести тетразольный цикл в положение 3 шестичленного кольца



азолоазиновой системы. Именно тетразольный фрагмент, в большей степени чем нитрильная группа, является биоизостерическим аналогом *цис*-амидной и карбоксильной групп [Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. Тетразолы для биомедицины. Успехи химии. 2019, Т.88., №6, с.644-670]. При знакомстве с большим и разнообразным материалом обсуждения результатов следует обратить внимание на два весьма положительных аспекта, которые не хотелось бы упустить в тексте настоящего отзыва. Первый аспект - это реализованное автором намерение тестировать и использовать в своих интересах химические процессы, которые весьма успешно применяют на производствах так называемой «Большой Фармы». Например, автор диссертации, наряду с традиционными для органической химии реакциями, относительно успешно применяет реакцию Мицунобу для алкилирования пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов спиртами в присутствии трифенилфосфина и диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты. [The Chemistry of Process Development in Fine Chemical & Pharmaceutical Industry. Second Edition. C. Someswara Rao. John Wiley & Sons, LTD. 2006.]. Именно таким путем, несмотря на невысокий выход продуктов, удалось решить проблему введения бензильного и гидроксипропилового фрагментов в положение 1 пиразолотриазинов. Второй аспект – готовность соискателя ученой степени к оптимизации методик синтеза, ключевых полупродуктов и целевых продуктов. Мне, как технологу по первичному вузовскому образованию, вполне понятно и близко стремление повысить выход продуктов и смягчить условия синтеза, применяя элементы многофакторного эксперимента.

В заключение отмечу, что в результате выполненного весьма объемного экспериментального исследования, Ирине Михайловне Сапожниковой удалось составить представительную коллекцию образцов азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, для которых было выполнено тестирование антигликирующей активности *in vitro*. В результате



данных исследований по комплексу критериев распознано соединение-лидер: моногидрат натриевой соли 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она. Для данного соединения проведены некоторые обязательные процедуры, входящих в реестр доклинических испытаний.

### ***Замечания по тексту рукописи и автореферату диссертации***

1. Автору диссертации следовало уделить большее внимание детальному обоснованию выбора магистрального направления исследований.
2. В рукописи диссертации отсутствует раздел «цель и задачи», который должен быть локализован в тексте после краткого заключения в конце литературного обзора (стр. 54 рукописи).
3. Вызывает сожаление, что автор диссертация не использовала для прогноза биологической активности возможностей молекулярного докинга и скоринга как важных элементов системной фармакологии.

Данные замечания ***не носят*** принципиального характера, хотя и могут служить предметом конструктивной дискуссии. Замечания ***не отражаются*** на оценке диссертации в целом.

Представленная на отзыв диссертационная работа удовлетворяет критериям ***актуальности, научной новизны и практической значимости***. Полученные соискателем экспериментальные данные ***достоверны***. Достоверность полученных данных подтверждена применением комплекса современных инструментальных методов исследования, а также публикацией результатов исследования в рецензируемых научных изданиях. Указанные в экспериментальной части методики синтезов составлены грамотно в соответствии с требованиями, предъявляемыми международными научными изданиями. Выборочная поверка правила Лорана не выявила ошибок в брутто-формулах и элементном составе синтезированных соединений. Эксперимент описан в объеме достаточном для



воспроизведения грамотным синтетиком. Вероятность плагиата полностью исключена. Заключение носят обобщающий характер. Основные результаты работы изложены в 3-х научных статьях, опубликованных в российском и международных рецензируемых научных изданиях, реферируемых WoS & Scopus. Материалы диссертации прошли широкую апробацию на профильных российских и международных конференциях. В сборниках материалов (тезисов) этих конференций представлена одна статья и 9 тезисов докладов. Отдельно следует отметить усилия соискателя ученой степени в патентовании результатов исследования. На изобретения, созданные в процессе работы над диссертацией получено 4 патента Российской Федерации. Это важно для оценки практической значимости работы, а также для продвижения соединений-лидеров на фармацевтические рынки. Очевидно, что курс на Импортозамещение лекарственных средств, определенный решениями Правительства РФ, должен сопровождаться не только публикацией, но и патентованием оригинальных решений и изобретений.

Автореферат и рукопись диссертации оформлены **в соответствии** с требованиями и стандартами, указанными в Положении о порядке присуждения ученых степеней, Уральского федерального университета имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, СМК-ПВД-7.5-01-257-2021. Автореферат **отражает** содержание рукописи.



**Резюме:** диссертационная работа Сапожникова Ирины Михайловны «Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов», **удовлетворяет** всем требованиям и стандартам, предъявляемым к кандидатской диссертациям и установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Автор диссертационного исследования «Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов» – Сапожникова Ирина Михайловна **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. **Органическая химия**.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор;  
профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)" (СПбГТИ(ТУ))



Владимир Аронович Островский

E-mail: va\_ostrovskii@mail.ru

Тел. +7 812-953-0789

190013, г. Санкт-Петербург, Московский проспект, 26

«01» декабря 2021 г.

Подпись д.х.н. В.А. Островского удостоверяю

Подпись *Островского Владимира*  
*Ароновича*  
Начальник отдела ка  
*Ирина Михайловна*

