

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Сапожниковой Ирины Михайловны на тему «Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Диссертационная работа Сапожниковой И.М. посвящена поиску новых азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, обладающих активностью в отношении сахарного диабета 2-го типа. Масштабы распространенности сахарного диабета во всем мире делают его одной из самых значимых медицинских проблем и обуславливают важность разработки новых современных противодиабетических препаратов. Исходя из вышесказанного, **актуальность темы исследования** не вызывает сомнений.

**Цели и задачи** диссертационной работы включают разработку методов синтеза новых азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов путем конструирования азолотриазинового остова из аминоказолов с использованием СН-активных синтонов и модификацией функциональных групп в полученных азолотриазинах; создание библиотеки азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и исследование их биологической активности *in vitro* с целью выявления соединений, обладающих противодиабетическим действием; выбор среди них соединения-лидера и проведение доклинических исследований выбранного кандидата.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы** заключается в том, что автором предложены новые методы и подходы к получению новых производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Разработаны методы синтеза 1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, основанные на реакции азосочетания солей азоллил-5-диазония с СН-активными соединениями. Рассмотрены подходы к синтезу азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, основанные на превращениях функциональных групп, таких как нитро-, карбэтокси-, цианогруппа. Исследована активность полученных соединений *in vitro* в отношении реакции неферментативного гликозирования белков, ингибирования дипептидилпептидазы-4, гликогенфосфоорилазы и  $\alpha$ -глюкозидазы.

**Практическая значимость работы** состоит в том, что диссертантом разработаны методы синтеза новых производных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, многие из которых обладают противодиабетическим действием. Результаты



биологических исследований демонстрируют перспективность использования полученных соединений для лечения сахарного диабета. В качестве препарата для углубленного изучения антигликирующей активности выбрано соединение-лидер – моногидрат натриевой соли 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, для которого успешно проведены доклинические исследования.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа Сапожниковой И.М. изложена на 162 страницах, содержит 25 схем, 56 рисунков и 38 таблиц. Список литературы включает 167 ссылок на литературные источники. Работа построена традиционно и включает введение, аналитический обзор литературных данных, обсуждение результатов, экспериментальную часть, заключение, список сокращений и условных обозначений и список литературы.

Во **введении** автор определяет актуальность исследования, формулирует цели и задачи работы, а также кратко характеризует основные результаты собственных исследований. **Литературный обзор** (глава 1) состоит из двух частей. Первая часть посвящена анализу противодиабетической активности соединений, содержащих в своей структуре азолазиновый фрагмент. Во второй части обзора обсуждаются известные методы синтеза конденсированных азола[5,1-с][1,2,4]триазинов.

**Обсуждение результатов** (глава 2) содержит три раздела, в которых представлены собственные исследования автора. Первый раздел посвящен синтезу производных азола[5,1-с][1,2,4]триазинов. Автор использует два основных подхода к синтезу целевых соединений, один из которых базируется на построении азола[5,1-с][1,2,4]триазинового цикла из аминоказолов азосочетанием солей азолил-5-диазония с СН-активными соединениями. Второй подход включает трансформации функциональных групп в азола[5,1-с][1,2,4]триазинах, а также алкилирование по атому N(1). На основе разработанных автором методик была подготовлена библиотека азола[5,1-с][1,2,4]триазинов для первичных биологических испытаний, включающая 98 соединений.

Во втором разделе представлены результаты исследования биологической активности полученных соединений, включая антигликирующее действие, ингибирование дипептидилпептидазы-4,  $\alpha$ -глюкозидазы и гликогенфосфорилазы. Показано, что исследованные соединения проявляют высокую антигликирующую активность. На основании полученных данных выбрано соединение-лидер для дальнейших испытаний.



Третий раздел обсуждения результатов посвящен доклиническим исследованиям моногидрата натриевой соли 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она (АВ-19). Приведены результаты исследований АВ-19 *in vivo*, демонстрирующие его эффективность как антигликирующего препарата. Проведена оптимизация лабораторной методики синтеза АВ-19. Следует отметить, что достоинством выбранного препарата является технологическая простота его синтеза и доступность используемых реагентов. Кроме того, в рамках доклинических исследований разработана спецификация на фармацевтическую субстанцию и определены сроки годности субстанции.

**Экспериментальная часть работы** (глава 3) содержит сведения о методах эксперимента, включая биологические испытания, и физико-химические характеристики всех синтезированных соединений. Сапожниковой И.М. проведена большая экспериментальная работа по синтезу и структурной идентификации соединений азоло[5,1-с][1,2,4]триазинового ряда.

В **Заключении** сформулированы основные результаты работы и перспективы дальнейшей разработки темы исследования.

**Достоверность полученных результатов** не вызывает сомнений. Полученные соединения охарактеризованы с применением современных методов физико-химического анализа: ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР, элементный анализ, рентгеноструктурный анализ, хроматографические методы. Биологическое тестирование проведено с использованием известных методик.

По диссертационной работе имеются следующие замечания:

1. На схемах в главе 2 (Обсуждение результатов), приведен только диапазон выходов продуктов, а на некоторых из них не указаны условия проведения реакции, побочные продукты.
2. В главе 2 в подписи к некоторым рисункам спектров ЯМР не указан используемый растворитель.
3. В экспериментальной части работы большинство соединений названы не по номенклатуре IUPAC.
4. Не все используемые в работе сокращения включены в список сокращений и условных обозначений, приведенный на стр. 144-145.
5. В списке литературы некоторые работы, опубликованные в русскоязычных журналах (Химия гетероцикл. соединений, Изв. АН, Сер. хим., Журн. орган. химии), цитируются на английском языке.



Отмеченные замечания не носят принципиального характера и не влияют на основные теоретические и практические результаты диссертации.

В процессе прочтения диссертации к диссертанту возникли следующие вопросы:

1. Почему при нагревании в пиридине циклизация гидразонов 2.18 и 2.19 протекает с участием этоксикарбонильной группы и ведет к 3-цианопроизводным азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, тогда как как при кипячении в уксусной кислоте из близких по структуре гидразонов 2.26-2.28 образуются 4-аминопроизводные 2.29-2.31?
2. Согласно результатам испытаний, после перекристаллизации из 33% изопропилового спирта в фармацевтической субстанции АВ-19 остаются примеси неустановленного строения. Использовались ли другие растворители или их смеси для более тщательной очистки целевого соединения от примесей; проводился ли масс-спектрометрический анализ с целью идентификации примесей?
3. Согласно результатам доклинического исследования острой токсичности субстанции АВ-19, показатель LD<sub>50</sub> при однократном внутривенном введении мышам для АВ-19 почти в 1,5 раза превосходит соответствующий показатель для аминогуанидина, используемого для сравнения. Целесообразно ли проведение клинических испытаний АВ-19, если известно, что клинические исследования аминогуанидина, как антигликирующего агента, были приостановлены по причине его токсичности?

### **Заключение**

Диссертационная работа Сапожниковой Ирины Михайловны является цельным и законченным научно-квалификационным исследованием, удовлетворяющим критериям актуальности, научной новизны, практической значимости. Работа выполнена на хорошем теоретическом и экспериментальном уровне, полученные экспериментальные данные достоверны, выводы и заключения обоснованы.

По теме диссертации опубликовано 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ (Arch. Pharm. Chem. Life Sci, Chem. Heterocycl. Compd., Экспериментальная и клиническая фармакология) и 4 патента



РФ. Работа апробирована на 6 международных и российских конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Диссертационная работа Сапожниковой Ирины Михайловны «Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов» соответствует всем требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ. Представляемая работа соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия.

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, ведущий научный сотрудник  
отдела химического материаловедения НИИ физики и прикладной математики  
Института естественных наук и математики  
ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет  
им. первого Президента России Б.Н. Ельцина»

  
Коротаев Владислав Юрьевич

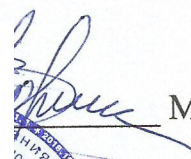
e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Тел. 8 (343) 389-95-97

620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19

« 7 » декабря 2021 г.

Подпись Коротаева В.Ю. заверяю,  
ученый секретарь УрФУ

  
Морозова В. А.

