

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Сапожниковой Ирины Михайловны
«Синтез азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических
препаратов»,

представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия

В настоящее время органический синтез динамично развивается. Создание новых подходов и совершенствование имеющихся для получения практически значимых соединений, в том числе лекарственных средств, является одной из фундаментальных задач органической химии.

В современном мире наряду с разными заболеваниями возрастает заболеваемость сахарным диабетом и прогнозы по данным Международной Федерации Диабета неутешительны. Перспективным классом гетероциклических соединений, обладающих противодиабетическим действием, могут являться азолоазины, так как в клинической практике используются сахароснижающие ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4): линаглиптин и анаглиптин, являющиеся производными азолоазинов. С другой стороны, важно устранять развитие осложнения диабета, в частности, гипогликемию.

Представленная к защите работа вносит вклад в комплексное исследование противодиабетических свойств первых представителей такого класса соединений, как азолотриазины.

Цель работы Сапожниковой Ирины Михайловны заключалась в направленном синтезе конденсированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, исследовании их биологической активности с целью выявления соединений, обладающих противодиабетическим действием, и использовании их в качестве основы для разработки новых перспективных лекарственных препаратов.

В связи с этим развивались два синтетических направления и биологические испытания *in vitro* в отношении различных мишеней для лечения сахарного диабета. Сапожникова Ирина Михайловна логично спланировала исследования, что позволило ей получить **ценные результаты**. Судя по приведенной в автореферате информации, **цель успешно достигнута**. Для развития первого направления диссертантка использовала известный подход к синтезу 3-

замещенных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, заключающийся в последовательных реакциях азосочетания солей диазония, полученных из аминоказолов, с СН-активными соединениями и дальнейшей циклизацией промежуточных гидразонов. Ею разработан метод синтеза 3-нитро(карбэтокси, циано, бензоил, морфолин-4-карбонил, пирролидин-1-карбонил)-1,2,4-триазоло- и пиразоло[5,1-с][1,2,4]триазинов при взаимодействии соответствующих солей азол-5-диазония с диэтилмалонатом, этилнитроацетатом, этилбензоилацетатом, этилцианоацетатом, этил-3-морфолино-3-оксопропаноатом и 1,3-диморфолинопропан-1,3-дионом. Причем, в реакциях четырех последних СН-снтонов с рядом отдельных азолотриазинов диссертанткой выявлены неожиданные особенности их превращений. Кроме того, использование этилцианоацетата, малондинитрила, 4-цианоацетилморфолина и 1-цианоацетилпирролидина в аналогичных реакциях привело к получению 4-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов.

Второе синтетическое направление исследований развивалось на основе классических модификаций заместителей полученных азолотриазинов. Для этого использовалось восстановление нитрогруппы и гидролиз карбэтоксипроизводных. Для алкилирования 3-нитропиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов впервые применена реакция Мицунобу. Широко исследованы превращения по цианогруппе с получением производных, содержащих амидоксимную и *трет*-бутилкарбамоильную группы, а также тиазолиновый цикл.

Такой комплексный подход к получению целевых соединений позволил синтезировать библиотеку азолотриазинов, состоящую из 98 соединений, которые впервые использовались для первичных биологических испытаний *in vitro* в отношении следующих мишеней: реакция неферментативного гликозилирования белков, ДПП-4, гликогенфосфорилаза, α -глюкозидаза. По совокупности данных биологических исследований, доступностью и возможностью масштабирования выбрано соединение-лидер - натриевая соль 3,8-диэтоксикарбонилпиразоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-она, моногидрат (лабораторный шифр АВ-19) в качестве перспективного кандидата для создания антигликирующего препарата, предотвращающего осложнения сахарного диабета. Ценность этого соединения подтверждена циклом доклинических исследований препарата АВ-19: оптимизирована методика синтеза, определены параметры качества и

стандартизации фармацевтической субстанции, определены сроки хранения фармацевтической субстанции.

Высокая практическая значимость работы говорит о *перспективности и актуальности* выбора темы и проведенных Сапожниковой И.В. синтетических исследований.

Строение новых веществ доказано с использованием современных методов ^1H , ^{13}C ЯМР спектроскопии, а также результатами элементного и рентгеноструктурного анализа.

Представленные в автореферате результаты говорят о высокой степени новизны материалов диссертации, как с теоретической, так и с практической точек зрения, и имеют перспективы для дальнейшего развития синтеза новых биологически активных соединений.

Автореферат очень аккуратно и химически грамотно написан. Принципиальных недостатков в представленном автореферате не обнаружено. К сожалению, имеются некоторые недочеты:

- Не совсем правильно, на мой взгляд, построена фраза на стр.4: *Целью работы является направленный синтез... с целью выявления соединений...и...* Логичнее было бы написать: *Целью работы является направленный синтез...; выявление соединений...и....*

- Не очень корректно использована буква R в названии 3-R-азоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазинов на стр.8. Обычно эта буква обозначает конфигурацию хирального центра. Правильнее написать 3-замещенных азоло[5,1-*c*] [1,2,4]триазинов. Тем более, что именно такое обозначение диссертантка использовала в схеме 11 (стр. 16) применительно к аминокислотам.

- Нестандартно поставлено *тире* вместо *запятой* в написании номеров соединений на стр.8 – **2.1-2.2** и **2.3-2.4**, на стр.10 - **2.18-2.19** и **2.22-2.23**. Правильнее **2.1,2.2; 2.3, 2.4; 2.18, 2.19; 2.22, 2.23**.

- в схемах 1,4,10 на стр.8,11,15, соответственно, необычно подписаны соединения. Например, **2.2, 2.3, 2.5, 2.7** X = N; R = а) H; б) Me и т.д. Общепринято другое написание X = N; R = H(a); Me(b) и т.д.

В целом, судя по автореферату, диссертационная работа «Синтез азоло[5,1-*c*][1,2,4]триазинов как потенциальных противодиабетических препаратов» по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и

практической значимости, а также по числу и качеству выпущенных диссертантом публикаций полностью соответствует диссертации по специальности 1.4.3 – Органическая химия и отрасли химических наук, а также требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а её автор **Сапожникова Ирина Михайловна** заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по этой специальности.

Кравченко Ангелина Николаевна

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – органическая химия)

профессор (специальность «Органическая химия»)

ведущий научный сотрудник лаборатории азотсодержащих соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)


119991 Россия, г. Москва, Ленинский проспект, д. 47

E-mail: kani@server.ioc.ac.ru; тел.: 8-499-135-88-17

24.11.2021 г.

Зам. зав. лабораторией азотсодержащих соединений

ИОХ РАН

_____  _____

Ангелина Николаевна Кравченко

Подпись руки в.н.с., д.х.н., профессора Ангелины Николаевны Кравченко
заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН

К. Х. Н.

25.11.2021г.



_____ 

Ирина Константиновна Коршевец