

ОТЗЫВ
официального оппонента
на диссертацию Сафарова Сайфидина Шахобидиновича
«Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих
гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении
h-TNAP и MAO», представленную на соискание ученой степени
доктора химических наук по специальности
1.4.3 – органическая химия

Разработка новых эффективных методов направленного синтеза веществ, обладающих практически полезными свойствами, является одной из ключевых задач современной органической химии. При этом во всем мире особое внимание уделяется соединениям, проявляющим биологическую активность, перспективным для использования в качестве лекарственных средств, либо их прекурсорам. Такими соединениями, которые в значительной степени определяют направление развития многих современных тенденций органического синтеза, химии материалов и фармацевтической химии, являются, без сомнения, гетероциклические соединения ряда азолов, азинов и их аннелированных производных. Практическая важность таких гетероциклических соединений обусловлена их обширным применением в медицине. Среди них найдены ионные жидкости, лиганды, представители, обладающие фотолюминесцентными свойствами. Они широко используются в качестве ключевых реагентов в современной химии гетероциклических соединений на пути получения разнообразных аннелированных гетероциклов.

В связи с этим, **диссертация Сафарова С.Ш.**, посвященная разработке эффективных и универсальных методов синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола, а также аннелированных гетерополициклических производных, содержащих фрагменты тиadiaзола, пиримидина, имидазола, бензотиазола, индола, и изучению биологической активности в ряду новых синтезированных соединений, **является, без сомнения, актуальной.**

Диссертация Сафарова С.Ш. изложена на 321 странице (294 стр. без приложения) и содержит все необходимые формальные разделы – введение, обзор литературы, обсуждение результатов собственных исследований, методики проведения экспериментов и описание синтезированных соединений, выводы и список использованных литературных источников из 220 наименований.

Первая глава включает обзор литературы (стр. 14-55, не более четверти всей работы). Смысловый акцент в обзоре сделан на обобщении основных подходов к получению аннелированных азолов и азинов ряда тиadiaзоло[3,2-*a*]пиримидинов, тиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, тиазоло[2,3-*b*]хиназолинов, имидазо[2,1-*a*]тиadiaзолов и их функционализированных производных, а также применению реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальда-

Хартвига, Соногаширы для функционализации гетероциклов. Кроме того, в обзоре приводятся общие понятия о нуклеотид-пирофосфатазе/фосфодиэстеразе (NPPs), щелочной фосфатазе (APs), моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В и их функциях, даны общие понятия о цитотоксической и проапоптотической активности.

Текст логически структурирован, изложен грамотно и охватывает необходимую информацию по заявленной теме, которая полностью раскрыта, что позволяет оценить значимость собственных результатов, полученных автором, на фоне известных данных.

Обсуждение результатов приводится в главе 2 (стр. 56-132). Детальное ознакомление с материалами, приведенными в главах с обсуждением результатов, с текстом автореферата, а также с публикациями соискателя позволяет сделать вывод, что сформулированная **цель работы успешно достигнута. Задачи**, поставленные в рамках диссертации, **успешно решены**. При этом получены **новые** интересные **результаты**, представляющие **фундаментальную значимость** и имеющие перспективы **практического использования**.

Так, при выполнении работы синтезирован массив новых аннелированных гетероциклических производных, содержащих в своей структуре фармакофорные фрагменты 1,3,4-тиадиазола, тиазола, пиримидина, хиначолина, индола. Разработаны методы эффективного и селективного бромирования гетероциклов с последующим вовлечением бромпроизводных, а также доступных хлорпроизводных в процессы кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы и в реакции нуклеофильного ароматического замещения под действием аминов. В итоге, автору удалось разработать подходы к получению соответствующих функционализированных производных выше отмеченных гетероциклов, содержащих функционально замещенные ароматические, ацетиленовые фрагменты и аминокгруппы.

Принципиально важно, что широко исследована биологическая активность синтезированных соединений. Найдено, что все синтезированные в работе соединения ряда замещенных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она и 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина являются селективными ингибиторами фермента h-NPP1, что перспективно для создания новых иммуномоделирующих средств для лечения рака, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Показано, что соединения синтезированного ряда также эффективны при ингибировании изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) при низкой токсичности. С использованием докинга выявлены наиболее вероятные типы связывания соединений с активными сайтами фермента. Также найдены представители, обладающие пролиферативными свойствами в отношении линии клеток HeLa, с относительно меньшим ингибированием

нормальных фибробластов (индекс селективности >3). Анализ гибели клеток подтвердил индукцию апоптоза S-фазы в клетках HeLa.

Важно, что выявлена и обсуждена взаимосвязь между структурой и биологической активностью синтезированных соединений. Для серии производных бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она изучена взаимосвязь «структура-ингибирующая активность» в отношении моноаминоксидаз А и В. Большинство соединений проявили ингибирующие свойства в низких микромолярных концентрациях к изозимам MAO-A и MAO-B. Результаты *in vitro* теста были подтверждены данными молекулярного моделирования. В серии синтезированных производных 2-арилзамещенного-12*H*-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она были выявлены селективные ингибиторы как моноаминоксидазы А, так и моноаминоксидазы В.

Результаты исследований биологической активности и результаты квантово-химического моделирования биологической активности синтезированных соединений обобщены в виде приложений (стр. 296-321).

Таким образом, результаты диссертации имеют высокую фундаментальную значимость и перспективы практического применения.

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на высоком научном уровне. Автором использован обширный набор современных физико-химических методов исследования (ЯМР, масс-спектрометрия, рентгено-структурный анализ, элементный анализ, УФ спектроскопия, хроматографические методы), которые применяются профессионально и обосновано. Новые синтезированные соединения исчерпывающе и полностью описаны. Таким образом, достоверность полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Результаты получены лично автором или при его основополагающем соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, интерпретации и обобщении полученных результатов. Синтетические эксперименты выполнены либо непосредственно автором, либо под его руководством.

Все формальные требования по фактическому наполнению как обсуждения результатов, так и экспериментальной части соблюдены.

Диссертация в целом отвечает критериям научного единства. Результаты работы отражены в виде 24 публикаций, в том числе 12 статей опубликовано в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, рекомендованных ВАК РФ, что соответствует формальным требованиям к докторским диссертациям. Кроме того, имеются 4 статьи в республиканских журналах, а также 8 публикаций в материалах международных и республиканских конференций.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Выводы достаточно четко сформулированы и полностью

отражают полученные результаты, которые в полной мере были донесены до научной общественности.

Принципиальных недостатков, препятствующих защите, рецензируемая диссертация не имеет. Имеются лишь замечания, связанные с оформлением.

1. Название работы, на взгляд оппонента, сформулировано излишне обобщающим образом. «Азот- и серосодержащих гетероциклических» соединений известно огромное количество, какие из них именно являются предметом диссертации из названия не ясно.

2. Литературный обзор заканчивается «внезапно». Было бы лучше, если бы автор сделал обобщение к литературным данным, которое позволило бы логичным образом перейти к обсуждению результатов синтетической части работы.

3. На стр. 61-62 приводится описание спектральных данных для подтверждения структуры соединения **4a**. В названии соединения сделаны опечатки, приведенные цифровые данные содержат много несогласований, вызванных, вероятно, также, опечатками. Как следствие, из приведенного описания не следует однозначного относительного расположения карбонильной и метильной групп в структуре, которое предлагается автором.

4. На стр. 74-75 описан синтез соединения **26**. Из приведенных в диссертации данных не ясно, каким образом доказано относительное расположение карбонильной группы и трифторметильной группы в структуре.

5. Термин «полосы поглощения», как правило, используется для описания ИК-спектров соединений. В своей работе автор регулярно использует этот термин при описании данных ЯМР спектроскопии, что, на взгляд оппонента, не совсем корректно.

6. Само обсуждение спектров ЯМР синтезированных соединений сводится практически к перечислению спектральных данных, которые приведены в экспериментальной части. На взгляд оппонента, принципиальным является доказательство относительного расположения заместителей в структуре гетероцикла. Однако простого перечисления сигналов для этого недостаточно.

7. Название соединения **34a** (на стр. 96, 97 и 204), сформулированное как «8-фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он», является не корректным, поскольку в соответствии с правилами номенклатуры главным должен являться компонент, содержащий большее число циклов, то есть не пиримидинон, а бензотиазол. Кроме того, бензотиазол содержит гетероатомы в положениях [1,3], а не [4,5]. Таким образом, корректное название соединения **34a** следовало привести следующим образом: 2-метил-8-(фенилэтинил)-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-он.

8. В работе присутствуют опечатки, в том числе опечатки номеров соединений (стр. 16, 61, 62, 64, 68, 127, 260), имеются несогласования фраз по числам, падежам и родам, найдены стилистически неудачные и некорректные фразы (стр. 16, 17, 18, 19, 56, 57, 64, 73). На стр. 140 не отобразилась формула соединения 9с. Кроме того, по ходу обсуждения результатов автору следовало ссылаться на свои собственные публикации.

Вместе с тем, необходимо отметить, что представленные замечания не снижают ценности полученных результатов, во многом носят дискуссионный характер и лишь подтверждают неподдельный интерес к результатам работы.

В целом, рецензируемая **диссертация «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO» представляет законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема, имеющая перспективы практического применения по разработке эффективных синтетических подходов к получению массива гетероциклических соединений ряда функционально замещенных аннелированных производных 1,3,4-тиадиазола, тиазола, пиримидина, хиназолина, индола, систематически изучена биологическая активность синтезированных соединений и предложены новые представители, перспективные для использования в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве.**

В целом, по актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов, по перспективам их практического использования и по формальным критериям диссертация **отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (в том числе пунктам 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Сафаров Сайфидин Шахобидинович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.**

01 сентября 2022 г

Официальный оппонент:

Розенцвейг Игорь Борисович,

доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия),

доцент (специальность 02.00.03 – Органическая химия),

заместитель директора по научной работе,

заведующий лабораторией галогенорганических соединений

ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского

Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск.

e-mail: i_roz@irioch.irk.ru

Рабочий телефон: +7 (3952) 511434

Почтовый адрес: 664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1

ФГБУН ИрИХ им. А.Е. Фаворского СО РАН.

