

ОТЗЫВ

**официального оппонента о диссертации Рахмонова Рахмона Охоновича
на тему «Рециклизация 2-амино-1,3,4-тиадиазолов в синтезе
полиядерных гетероциклических соединений», представленной на
соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.3 – органическая химия**

Актуальность темы.

Среди обширного арсенала современных лекарственных средств более 90% лекарственных веществ занимают органические соединения, как природного, так и синтетического происхождения. И более 70% этого огромного многообразия составляют соединения гетероциклической природы. Этот факт объясняется тем, что гетероциклические соединения обладают чрезвычайно богатым спектром химических, а, следовательно, и биологических свойств. Несмотря на бурное развитие биотехнологии как важного направления в изыскании потенциальных препаратов, химия гетероциклических соединений не утрачивает своих первых ролей, и ежегодно благодаря упорному труду и сотрудничеству специалистов в области органической химии, медицинской химии, фармакологии, лекарственной токсикологии и фармацевтической технологии в мире регистрируются десятки оригинальных препаратов, большая часть из которых также имеет гетероциклическую природу. Амбициозные и неотложные задачи, стоящие перед этими специалистами, предопределены критическими требованиями современной фармакотерапии, прежде всего полным отсутствием сколько-нибудь эффективных средств для лечения ряда смертельных заболеваний, например, бешенства в стадии его клинических проявлений. Невозможно не признать выдающиеся успехи высокоактивной антиретровирусной терапии, значительно повысившей продолжительность и качество жизни у ВИЧ-1 инфицированных пациентов. Тем не менее, своего радикального решения проблема СПИД до сих пор не получила. Внезапное появление новых опасных

инфекционных заболеваний, в том числе и новой коронавирусной инфекции, стремительное распространение резистентных к антибиотикам патогенных микроорганизмов также вносит существенный вклад в стимулирование мирового научного сообщества к изысканию принципиально новых лекарственных препаратов, обладающих оригинальным механизмом молекулярного действия. И потенциал гетероциклических соединений для решения этих важнейших задач поистине неисчерпаем. По всем указанным выше причинам химия гетероциклических соединений в настоящее время бурно развивается в ведущих мировых научных центрах.

Особый интерес среди обширного моря гетероциклических систем представляют собой конденсированные гетероциклы, в которых очень часто и сами циклы, и отдельные гетероатомы оказывают сильное и взаимное влияние друг на друга. Не случайно, что именно среди производных конденсированных гетероциклов обнаруживаются соединения, обладающие уникальными фармакологическими свойствами. В этом плане диссертационная работа Рахмонова Р.О., посвященная синтезу и исследованию свойств конденсированных гетероциклов, содержащих тиадиазольную и имидазольную или пиримидиновую системы, находится в основном тренде современной органической химии. И актуальность настоящего диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов.

Систематические исследования Рахмонова Р.О. в области синтеза и всестороннего изучения свойств новых производных имидазотиадиазолов существенно расширяют и углубляют эту важную область знаний, что имеет существенное значение для теоретической и практической органической химии. Полученные диссертантом результаты можно охарактеризовать как новое научное направление в химии полиядерных гетероциклических соединений. На основе современных инструментальных методов исследования (спектроскопия ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C , масс-спектрометрия) убедительно доказано, что взаимодействие различных 2-

бромимидазотиадиазолов с нуклеофильными и электрофильными реагентами обладает высокой региоспецифичностью, что позволяет получать новые соединения этого класса с заданной структурой и химическими свойствами. Получен широкий ряд новых функциональных производных имидазотиадиазола, что значительно расширяет синтетические возможности в этой важной области химии гетероциклических соединений. Исключительно важное значение имеют выявленные соискателем соотношения, связывающие химическое строение новых функциональных производных 6-(4-бромфенил)имидазотиадиазола с их антибактериальной активностью *in vitro* в отношении различных патогенов. Методом молекулярного докинга обоснован механизм противотуберкулезного действия этих веществ, связанный с ингибированием синтеза миколовых кислот у микобактерий. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов в ряду производных имидазотиадиазола.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа Рахмонова Р.О. построена традиционно. Она состоит из введения, обзора литературы по теме диссертационного исследования, 5 глав, заключающих в себе описание собственных исследований диссертанта, выводов и списка использованной литературы. Работа изложена на 346 страницах компьютерного набора, содержит 13 таблиц, 48 рисунков, 302 литературные ссылки.

Во введении соискатель убедительно доказал необходимость своего диссертационного исследования, обосновал его актуальность и научную новизну, четко сформулировал цели и задачи работы, положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре достаточно подробно описаны известные методы формирования имидазотиадиазольной гетероциклической системы, а также различные химические превращения с ее участием, включающие реакции как электрофильного, так и нуклеофильного замещения. Ценным

фрагментом литературного обзора является компетентный анализ применения спектральных методов исследования в химии имидазотиадиазолов и их производных. К сожалению, выводы по обзору литературы, обосновывающие границы и направление собственных исследований диссертанта, отсутствуют.

Вторая глава диссертационного исследования под названием «Синтез производных 1,3,4-тиадаизола[3,2-а]пиримидинов» также фактически представляет собой обзор литературы, в котором приведены ценные сведения о биологической активности соединений данного ряда. Именно в этой главе диссертант делает основные выводы и определяет стратегическое направление своего диссертационного исследования (стр. 96-98).

Глава 3 «Обсуждение результатов» содержит подробный анализ всех закономерности, выявленных соискателем при выполнении синтетической части своей работы. Базовыми соединениями, согласно этой главе, являются 2-бром-6-(галоидфенил)имидазотиадиазолы, химическое строение которых было комплексно подтверждено методами ИК и ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрией. Дальнейшая модификация этих базовых соединений привела к соответствующим 5-бром-, тиоциан-, аминометил-, формил-, хлорметилпроизводным, интерпретация спектров которых проведена диссертантом на высоком уровне. Далее в этой главе описаны реакции уже нуклеофильного замещения в базовых соединениях, связанные с заменой атома брома в положении 2 на амины различного химического строения и фрагменты меркаптанов. Высокий уровень обсуждения полученных результатов, корректная интерпретация спектральных данных не только убедительно подтверждает структуру полученных веществ, но и свидетельствует о высокой квалификации Рахмонова Р.О. как специалиста в области тонкого органического синтеза.

В главе 4 на таком же высоком уровне описаны исследования автора в области синтеза соединений тиадиазолопиримидинового ряда.

Глава 5 полностью посвящена изучению антибактериальных свойств производных 2-бром-6-(4-бромфенил)имидазотиадиазола. Трием различными

методами – диско-диффузионным, серийных разведений и Мюллера-Хилтона была выявлена высокая антибактериальная (бактерицидная и бактериостатическая) активность *in vitro* у целого ряда синтезированных соискателем соединений. Особый интерес представляют результаты, связанные со скринингом в отношении возбудителя туберкулеза и определением механизма их молекулярного действия. Выявлены 2 соединения-лидера, для которых обосновано дальнейшее углубленное доклиническое изучение их антибактериальных свойств.

Глава 6 «Экспериментальная часть» содержит подробное описание методик синтеза всех полученных веществ и оцифрованные спектральные данные. Данная глава может быть ценным пособием для химиков-органиков, работающих в смежных областях химии гетероциклических соединений.

Выводы полностью соответствуют целям и задачам диссертационного исследования, отражают его научную новизну.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность и обоснованность научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертации, не вызывает нареканий. Для получения целевых веществ соискатель использовал эффективные и высокотехнологичные методы органического синтеза. Структура и чистота полученных соединений были подтверждены с использованием современных физико-химических методов анализа. Биологические исследования выполнены в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению фармакологически активных веществ».

Представленные в работе данные находят полное отражение в выводах.

О широкой апробации Рахмонова Р.О. свидетельствует то, что материалы диссертации были представлены в ходе целого ряда профильных республиканских и международных научных конференций с опубликованием 42 тезисов научных докладов. Признание результатов работы подтверждается

наличием у автора 18 публикаций в журналах, рекомендуемых ВАК РФ, 2 патентов и 3 монографий.

Несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы Рахмонова Р.О., при ознакомлении с текстом диссертации возникли некоторые вопросы и замечания:

1. Хотелось бы поговорить в отношении термина «рециклизация», вынесенного диссертантом в наименование своей работы, поскольку в нашем понимании рециклизация подразумевает превращение одного цикла в другой, например, когда в перегруппировке Бекмана оксим циклогексанона превращается в капролактам, или когда триазины в реакции с замещенными нитрилами образуют производные пиримидина, а также когда один гетероатом в цикле замещается на другой. В настоящей диссертационной работе подобные реакции расширения цикла или гетероатомного замещения не описаны.
2. Также хотелось бы подвергнуть разумной критике использование обозначения «макроциклические соединения» (стр. 6 автореферата и стр. 14 диссертации) для синтезированных автором соединений, поскольку они не содержат больших (8 и более атомов) циклов, а относятся к ди- и полиядерным гетероциклическим соединениям.
3. Сравнивалась ли между собой реакционная способность различных нуклеофилов в реакции с 2-бром-6-(4-галогидфенил)-имидазотиадиазолом? Наблюдались ли в случае этого субстрата те же закономерности, что и при нуклеофильном замещении галогенов в других классах ароматических соединений?
4. На наш взгляд, в плане поиска новых фармакологически активных веществ представляет значительный интерес реакция 2-бром-6-(4-бромфенил)имидазотиадиазола с гуанидином и аминогуанидином. Использовались ли Вами эти нуклеофилы и планируете ли Вы исследовать эти реакции в дальнейшем?

5. Современные технологии разработки новых лекарственных средств предполагают значительный объем внеэкспериментальных фармакологических исследований *in silico*, когда, наряду с молекулярным докинггом (успешно использованным диссертантом в своей работе) применяются методы компьютерного прогноза биологической активности новых соединений на основе анализа структурного подобия известным лекарственным веществам. Такие экспертные системы, реализованные с использованием нейронных сетей, в настоящее время активно развиваются в странах СНГ. Кроме того, предварительная компьютерная оценка общей и специфической токсичности, токсикокинетики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных кандидатов позволяет значительно сократить издержки при разработке оригинальных препаратов. Использовались ли Вами подобные технологии, и планируете ли Вы использовать их в дальнейшей работе?

Высказанные замечания и поставленные вопросы имеют исключительно дискуссионный характер и не умаляют очевидных достоинств диссертационной работы.

Диссертационная работа Рахромова Р.О. представляет собой завершенное научно-квалификационное исследование, в котором решен ряд фундаментальных вопросов теоретической и прикладной органической химии в области конденсированных гетероциклических соединений. Автореферат в полной степени отражает основное содержание диссертации.

Таким образом, диссертация Рахромова Рахрома Охоневича на тему: «Рециклизация 2-амино-1,3,4-тиадиазолов в синтезе полиядерных гетероциклических соединений», по актуальности темы, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему исследования соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановлений Правительства Российской

Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор Рахмонов Р.О. достоин присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальный оппонент,

заведующий кафедрой фармацевтической

и токсикологической химии

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный

медицинский университет» Минздрава России,

доктор химических наук (02.00.03 – органическая

химия, 14.00.25 – фармакология, клиническая

фармакология), Почетный работник сферы

образования Российской Федерации,

профессор



Озеров Александр Александрович

24.04.2023 г.

ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России,

400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д.1

e-mail: prof_ozerov@yahoo.com

Подпись проф. Озерова А.А. заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России

канд. мед. наук, доцент



Емельянова Ольга Сергеевна