

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ**  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ**  
**УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**  
**«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.Н. КОСЫГИНА**  
**(ТЕХНОЛОГИИ. ДИЗАЙН. ИСКУССТВО)»**

Адрес: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33, стр. 1, тел. +7 (495) 951-58-01

**О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

**Егоровой Анны Петровны**

**на тему: «Синтез и исследование производных изоксазол-5-  
илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной  
активностью» на соискание ученой степени кандидата химических наук по  
специальности 02.00.03 – Органическая химия**

**РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07**

созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский государственный университет им.  
А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

от 01 октября 2020 г.  
протокол № 3

Диссертационный совет Д 212.144.07 пришел к выводу о том, что диссертация «Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью» представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней, и по результатам тайного голосования принял решение присудить **Егоровой Анне Петровне** ученую степень **кандидата химических наук** по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

На заседании диссертационного совета присутствовали следующие члены совета:

1.	Кобраков К.И. (председатель совета)	доктор химических наук	02.00.03
2.	Кильдеева Н.Р. (зам. председателя)	доктор химических наук	05.17.06
3.	Кузнецов Д.Н. (ученый секретарь)	кандидат химических наук	02.00.03
4.	Акопова Т.А.	доктор химических наук	05.17.06
5.	Атрощенко Ю.М.	доктор химических наук	02.00.03
6.	Ковальчукова О.В.	доктор химических наук,	02.00.03
7.	Наумова Ю.А.	доктор технических наук	05.17.06
8.	Неделькин В.И.	доктор химических наук	02.00.03
9.	Орлов В.Ю.	доктор химических наук	02.00.03
10.	Сафонов В.В.	доктор технических наук	05.17.06
11.	Скородумов В.Ф.	доктор физико-математических наук	05.17.06
12.	Старосотников А.М.	доктор химических наук,	02.00.03
13.	Третьякова А.Е.	доктор технических наук	05.17.06
14.	Чурсин В.И.	доктор технических наук	05.17.06
15.	Филатов Ю.Н.	доктор химических наук	05.17.06
16.	Шахкельдян И.В.	доктор химических наук	02.00.03

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА**

Д 212.144.07, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

**решение диссертационного совета от «01» октября 2020 г., протокол № 3**

О присуждении Егоровой Анне Петровне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью» в виде рукописи по специальности 02.00.03 – Органическая химия, химические науки, принята к защите 06 июля 2020 года, протокол № 2, диссертационным советом Д 212.144.07, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, приказ о создании диссертационного совета от 14 октября 2013 г. № 654/нк).

Соискатель Егорова Анна Петровна, 06 марта 1993 года рождения. В 2017 году соискатель окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации по направлению подготовки 18.04.01 – Химическая технология.

В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в Федеральном государственном учреждении «Федеральный исследовательский

центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Диссертация выполнена в лаборатории биомедицинской химии Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук Макаров Вадим Альбертович гражданин РФ, работает в должности заведующего лабораторией биомедицинской химии Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук Яровая Ольга Ивановна, гражданка РФ, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова» Сибирского отделения Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

кандидат химических наук Ворожцов Николай Игоревич, доцент кафедры органической химии Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук (г. Москва), в своем *положительном* заключении, подписанном доктором химических наук Ямпольским Ильёй Викторовичем, заместителем директора по научной работе, руководителем отдела биомолекулярной химии, и утвержденном директором

Института, доктором химических наук профессором, академиком РАН Габитовым Александром Габитовичем, указала, что диссертационная работа по содержанию, объему и уровню теоретических и экспериментальных исследований соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии РФ пунктов 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями) и является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача, имеющая существенное значение для развития целенаправленного дизайна и медицинской химии противовирусных соединений нового поколения, а ее автор – Егорова Анна Петровна – заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия (отзыв заслушан и одобрен на семинаре Отдела биомолекулярной химии (25 августа 2020 года, протокол № 1).

Соискатель имеет **8** опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объемом 2,27 п.л., в том числе **4** статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Соискателем опубликовано **4** работы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 85 % и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, подготовке публикаций, формулировке выводов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Egorova A.**, Kazakova E., Jahn B., Ekins S., Makarov V., Schmidtke M. Novel pleconaril derivatives: influence of substituents in the isoxazole and phenyl rings on the antiviral activity against enteroviruses // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – Vol. 188, 112007. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.112007.

2. Egorova A., Ekins S., Schmidtke M., Makarov V. Back to the future: advances in development of broad-spectrum capsid-binding inhibitors of enteroviruses // Eur. J. Med. Chem. – 2019. – Vol. 178. – P. 606-622. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.06.008.

3. Volobueva A., Egorova A., Galochkina A., Ekins S., Zarubaev V., Makarov V. The evolution of pleconaril: modified O-alkyl linker analogs have biological activity towards Coxsackievirus B3 Nancy // Molecules. – 2020. – Vol. 25, 1345. DOI: 10.3390/molecules25061345.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. В диссертации не используется заимствованный материал без ссылки на автора и источник заимствования.

На диссертацию и автореферат поступило 7 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями и дополнениями).

В отзыве член-корреспондента РАН, доктора биологических наук профессора Поройкова Владимира Васильевича, заведующего отделом биоинформатики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» в качестве замечания отмечено, что рецензируемое исследование, выполненное на стыке органической химии, вирусологии и фармакологии, можно было бы дополнить хемоинформатическими расчетами, например, сконструировать ряд соединений на основе скаффолда, предсказать методами QSAR их противовирусную активность, отобрать наиболее значимые соединения и синтезировать их с целью проверки *in vitro* активности в отношении энтеровирусов.

В отзыве доктора биологических наук профессора Ленёвой Ирины Анатольевны, заведующей лабораторией экспериментальной вирусологии ФГБНУ

«Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова» в качестве замечания отмечено, что в пунктах 3 и 4 отсутствуют таблицы с биологической активностью. Например, в 3 пункте автореферата написано, что полученные вещества были малоактивны, но значения минимальной ингибирующей концентрации для наглядного сравнения отсутствуют.

В отзыве член-корреспондента РАН, доктора химических наук Нифантьева Николая Эдуардовича, заведующего лабораторией химии гликоконъюгатов ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН» в качестве замечания отмечено следующее: диссертант пишет, что плеконарил и производные на его основе действуют на поверхностный гидрофобный карман энтеровирусов. Было бы крайне интересно дополнительно изучить этот факт с наиболее активным на данный момент соединением (нумерация по автореферату 16б), например, при помощи криоэлектронной микроскопии подтвердить, что связывание низкомолекулярного ингибитора происходит именно с вышеназванным карманом.

В отзыве член-корреспондента РАН, доктора химических наук профессора Кучина Александра Васильевича, заведующего лабораторией органического синтеза и химии природных соединений ФИЦ «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук» в качестве замечания отмечено следующее: общее замечание к синтетической части, изложенной в автореферате, - слишком много экспериментальных подробностей. Представленные схемы весьма информативны и говорят сами за себя. Больше внимания следовало бы уделить теоретическому обоснованию выбора характера химической модификации изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с учетом стерических и электронных факторов вводимых функциональных групп. Увязать этот выбор с особенностями строения и биохимии изучаемых энтеро- и риновирусов. Результаты исследования противовирусной активности синтезированных соединений представлены в автореферате крайне «скудно» - выбрано 5 примеров с лучшими результатами. Безусловно, это самая «дорогая» во всех отношениях часть работы, получен большой объем информации. Поставленная в работе Егоров А.П. задача «выявление закономерностей структура-активность синтезированных производных...» требует более глубокого анализа результатов.

В отзыве доктора химических наук профессора Вележевой Валерии Сергеевны, заведующей лабораторией синтеза биологически активных гетероциклических соединений № 130 ФГБУН «Институт элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова РАН» в качестве замечания отмечено, что при прочтении возникает вполне закономерный вопрос: были ли попытки получить производные изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, которые различались бы лишь наличием атома азота на месте кислорода в пропильной цепочке? Также приведенные схемы кажутся излишне подробными и порой перегруженными, поскольку многое по синтетической части объяснено в тексте.

В отзыве кандидата химических наук доцента Кудрявцевой Татьяны Николаевны, старшего научного сотрудника научно-исследовательской лаборатории органического синтеза ФГБОУ ВО «Курский государственный университет», в качестве замечания отмечено, что некоторое недоумение вызывает значение дозы активного соединения, установленное в опытах на мышах. Автор утверждает, что «соединение 166 обладает хорошей биодоступностью при внутрижелудочном введении в дозе 100 мг/кг» (стр. 14), таким образом, получается, что при экстраполяции этой дозы на среднестатистического человека массой 70 кг, для обеспечения хорошей биодоступности нужно принять 7 г препарата, что представляется весьма сомнительным.

В отзыве доктора химических наук профессора Пурьгина Петра Петровича, руководителя научного направления «Органическая, биоорганическая и медицинская химия» ФГАОУ ВО «Самарский национальный исследовательский университет имени академика С.П. Королёва», в качестве замечания отмечено, что желательно было бы привести данные по прогнозу спектра биологической (в том числе противовирусной) активности синтезированных соединений в программе PASS Online с целью определения возможных направлений их дальнейшего биотестирования и соответствия прогнозируемых видов противовирусной активности установленным в экспериментах.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующими причинами: Яровая О.И. является специалистом в области медицинской химии гетероциклических веществ с противовирусной

активностью, имеет необходимое количество научных публикаций близких к теме рассматриваемой диссертации; Ворожцов Н.И. является специалистом в области синтеза гетероциклических соединений, имеет необходимое количество научных публикаций близких к теме рассматриваемой диссертации; ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН» имеет научную школу в области синтеза биологически активных соединений, что подтверждено значительным количеством научных публикаций по научной специальности рассматриваемой работы и позволяет определить научную и практическую значимость представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** подходы к целенаправленному дизайну и синтезу оригинальных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, потенциальных новых противовирусных соединений;

**предложены** методы синтеза неописанных ранее производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, содержащих различные виды заместителей в трех структурных фрагментах используемого каркаса – изоксазольном цикле, алкильном линкере и фенильном кольце – а также модифицированных по оксадиазольному циклу;

**доказана** высокая противовирусная активность в отношении широкого спектра энтеро- и риновирусов новых производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, монозамещенных небольшими по объему функциональными группами по фенильному кольцу и содержащих *N,N*-диметилкарбамоильный заместитель в изоксазольном цикле;

**введено** в процесс доклинического исследования препарата для лечения риновирусных инфекций лидирующее соединение, 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоилизоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазол, по совокупности значений ингибирующей концентрации, результатов анализа индукции изофермента цитохрома P450 3A4 и фармакокинетического исследования на мышах.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказано**, что введение одного функционального заместителя (например, метильной или нитрогруппы) в фенильное кольцо изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов в значительной степени улучшает ингибирующую способность производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола. Также **доказано**, что диметилкарбамоильный заместитель в изоксазольном кольца играет важную роль в преодолении вирусной резистентности соединений;

**применительно к проблематике диссертации использованы** традиционные экспериментальные методики органической и медицинской химии, комплекс современных физико-химических методов анализа структуры и состава органических соединений;

**изложена** стратегия последовательного изучения фрагментов каркаса изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола – высокоперспективных противовирусных соединений с широким спектром действия;

**изучена** взаимосвязь между химическим строением полученных новых производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола и проявляемой ими противовирусной активности;

**раскрыто** влияние на противовирусную активность введения тех или иных заместителей в различные фрагменты выбранного каркаса и определены критические структурные требования, необходимые для улучшения фармакологических свойств соединений на основе изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола;

**проведена модернизация** описанных в литературе методик синтеза сложных полигетероциклических структур, позволяющая вводить целевые заместители в различные структурные элементы каркаса молекулы.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработана и внедрена** в лабораторную практику единая препаративная схема получения производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями в третьем положении изоксазольного цикла и в третьем положении фенильного кольца. Разработана схема синтеза неизвестных

ранее производных на основе выбранного каркаса с модификациями алкильной цепочки и заменённым на алкил- и ариламидами оксадиазольным циклом.

**определены** оптимальные условия проведения реакции восстановления 3-(3-нитро-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифтор-метил-1,2,4-оксадиазола, позволяющие получить целевой продукт 3-(3-амино-4-(3-(3-карбэтокси-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола без раскрытия оксадиазольного цикла;

**создана** основа для дальнейшего целенаправленного дизайна противовирусных молекул с улучшенными фармакологическими характеристиками на основе теоретического и практического анализа противовирусной активности серий соединений с модификациями во фрагментах каркаса;

**представлены** описания синтезов, физико-химические характеристики и биологическая активность более 60 неописанных ранее изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, а также промежуточных соединений.

#### **Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ** результаты получены с использованием доступных реактивов и сертифицированного научно-исследовательского оборудования. Строение, состав и чистота полученных в диссертационном исследовании соединений подтверждены данными ЯМР-спектроскопии на ядре  $^1\text{H}$ , жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией, масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа;

**теория** построена на фундаментальных основах и подходах медицинской и синтетической органической химии и согласуется с данными опубликованных в научных работах зарубежных ученых в области разработки и биологического изучения противовирусных соединений, действующих в отношении энтеро- и риновирусов;

**идея базируется** на совокупном анализе литературных данных по синтезу и биологическому изучению изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, по строению вирусного гидрофобного кармана, являющегося мишенью для действия соединений на основе такого каркаса, и анализе результатов

предыдущих исследований, проводимых в рамках синтетических проектов лаборатории;

**установлено**, что выполненное диссертационное исследование является оригинальным и вносит существенный вклад в развитие исследований противовирусных соединений нового поколения;

**использованы** современные базы данных и системы сбора и обработки научно-технической информации, такие как Web of Science, Pubmed, ScienceDirect, SciFinder и Reaxys.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью.

Выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями в области медицинской химии гетероциклических соединений.

**Личный вклад соискателя** состоит в самостоятельном выполнении описанных в диссертации синтезов, заключающемся в поставке эксперимента, выделении и очистке соединений, а также интерпретации результатов физико-химических методов анализа по установлению состава, структуры и чистоты полученных соединений. Диссертант самостоятельно анализировала результаты биологического скрининга соединений для установления закономерностей «структура-противовирусная активность». Соискатель также принимал участие в написании научных публикаций и апробации научной работы на конференциях различного уровня.

Диссертационный совет рекомендует использовать полученные в диссертационной работе результаты при разработке методов синтеза производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью в образовательных и научно-исследовательских организациях РФ, занимающихся исследованиями в области медицинской химии противовирусных малых молекул: Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН,

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ивановский государственный химико-технологический университет, Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева и в других научных центрах России. Материалы могут быть использованы в лекционных курсах по медицинской химии и ранней разработки лекарственных соединений.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы: п.1 выделение и очистка новых соединений, п.3 развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, п.7 выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п.8 моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, которая направлена на решение научной задачи, заключающейся в синтезе и исследовании производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью, и имеющей важное значение как для теоретического развития медицинской химии противовирусных соединений, так и для потенциального практического применения в химико-фармацевтической промышленности страны.

По актуальности, новизне, содержанию, объёму, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями и дополнениями).

На заседании «01» октября 2020 года, протокол № 3, диссертационный совет принял решение присудить Егоровой Анне Петровне ученую степень кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **16** человек, из них **7** докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **21** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – **16**, против присуждения учёной степени – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

доктор химических наук профессор



Кобраков К.И.

УЧЕНЫЙ СЕКРЕТАРЬ

ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.144.07

кандидат химических наук доцент

Кузнецов Д.Н.

01 октября 2020 г.