

Отзыв

на автореферат диссертации Егоровой Анны Петровны на тему:

«Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью», представленную в Диссертационный совет Д 212.144.07 при ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н.

Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство.)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: «02.00.03 – Органическая химия»

Разработка безопасных и эффективных лекарств, активных по отношению к энтеро- и риновирусам рода *Enterovirus* семейства *Picornaviridae* является актуальной задачей. Это определяется, прежде всего, разнообразием вирусов этого рода, что значительно затрудняет разработку вакцины и позволяет применять для регулирования жизненных этапов вируса так называемые «малые молекулы». Это позволяет считать диссертационную работу А.П. Егоровой, посвященную направленному дизайну и синтезу неописанных ранее производных класса изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола в качестве противовирусных агентов широкого спектра действия, современной и актуальной.

Судя по автореферату, автором получен ряд ценных результатов, представляющих интерес для химии гетероциклических соединений. В частности, А.П. Егоровой предложена 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. Она впервые осуществила синтез ранее неизвестных аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с модификациями алкильной цепочки и осуществила замену оксадиазольного цикла на алкил- и ариламида. Всего в ходе эксперимента автором получено более 60 новых соединений, содержащих различные виды заместителей в структурных фрагментах используемого скелета.

А.П. Егоровой удалось впервые зафиксировано разрушение оксадиазольного цикла при обработке 3-карбэтоксиизоксазол-5-илпропилтиофенил-1,2,4-оксадиазола водным раствором диметиламина.

Интересными являются результаты по исследованию противовирусной активности полученных соединений, проведенные автором. Показано, что 3-N,N-диметилкарбамоилизоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолы обладают высокой активностью в отношении спектра энтеро- и риновирусов. Обнаружено, что вещества с небольшими функциональными группами в третьем положении центрального, фенильного, кольца проявляют более высокую ингибирующую способность, чем соединения с объемными заместителями. Выявлено, что структура заместителя в третьем положении изоксазольного цикла является критичной для преодоления вирусной резистентности. Впервые изучена роль алкильного связующего мостика и 1,2,4-оксадиазольного цикла в проявлении противоэнтеровирусной активности.

В результате биологического скрининга полученных новых соединений автору удалось обнаружить два активных вещества, действующих в отношении всех изучаемых в её работе плеконарил-чувствительных и -резистентных вирусов. При этом установлено,

что наиболее активное вещество хорошей биодоступностью и рекомендовано для более детального изучения.

Однако, некоторое недоумение вызывает значение дозы этого 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.

Достоверность представленных результатов не вызывает сомнения, поскольку в работе широко использован арсенал современных химических и физических методов исследования (Спектроскопия ¹H ЯМР, жидкостная хроматография и тандемная масспектрометрия (LC-MS), масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ, тонкослойная хроматография).

Результаты исследований нашли достаточное отражение в публикациях по теме диссертации, в том числе, в изданиях из перечня ВАК.

Таким образом, на основании ознакомления с авторефератом диссертации Егоровой А.П. на тему: «Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук, можно утверждать, что представленная диссертация является научно-квалификационной работой, соответствующей паспорту специальности 02.00.03 – органическая химия. По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов рассматриваемая работа 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.), а ее автор Егорова Анна Петровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Кандидат химических наук (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений),
доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории
органического синтеза ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования РФ
Почтовый адрес: 305000 Курская область, г. Курск,
ул. Радищева, 33.
Тел.: +7-905-159-97-61
E-mail: labos@kursksu.ru

«01» 09 2020 г.

Курьявцева Татьяна Николаевна

Подпись Т.Н. Курьявцева
заверяю специалист по кадровой работе
Митрошеников
« » 20 г.

