

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУН «Институт

биоорганической химии им. академиков

М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»

РАН, доктор химических наук, профессор,

академик РАН Габитов А.Г.



«31» августа 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А.

Овчинникова» на диссертационную работу **Егоровой Анны Петровны**

на тему **«Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-**

оксадиазола, обладающих противовирусной активностью»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

02.00.03 – «Органическая химия»

Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Егоровой Анны Петровны посвящена синтезу и исследованию неизвестных ранее производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, которые обладают противовирусной активностью в отношении изучаемых рино- и энтеровирусов рода Enterovirus. Известно, что вирусы – это одни из самых часто встречающихся инфекционных агентов, являющихся причиной различных заболеваний. Они могут поражать огромное количество людей и животных по всему миру, и поэтому своевременная разработка вакцин и синтетических молекул с прямым противовирусным действием может существенно улучшить эпидемиологическую обстановку. В случае изучаемых в настоящей диссертационной работе энтеровирусов разработка вакцины осложнена, так как в природе циркулирует более 100 серотипов патогенных энтеровирусов, и потому именно открытие и разработка малых синтетических молекул с противовирусной активностью в отношении широкого спектра вирусов является основным направлением в поиске методов лечения заболеваний, вызванных данным родом вирусов. На сегодняшний день в этой области в мире известны лишь три соединения, кандидата в лекарственное средство, которые достаточно полно изучались различными группами ученых (вапендавир, плеконарил, покапавир), но, к сожалению, так и не

были одобрены регуляторными органами ни одной из стран для применения у людей, поскольку имели либо ограниченность действия, либо их прием сопровождался существенными негативными побочными эффектами. В данной диссертационной работе проведено систематическое изучение скелета плеконарила, изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, как наиболее перспективного для дальнейших углубленных изысканий. Целью проведенного исследования было получение и биологическое исследование оригинальных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола как противовирусных агентов. Автором была поставлена задача значительно расширить ряд неизвестных и ранее недоступных соединений на основе такого скаффолда, изучив влияние каждого его фрагмента на проявление активности в отношении изучаемых вирусов и выделить критические участки, модификации которых прямо влияют на проявление высокой противовирусной активности и лекарственно-подобных свойств. Таким образом, можно заключить, что диссертация отражает результаты проведенной так называемой стратегии «hit-to-lead», являющейся одним из фундаментальных этапов ранней разработки лекарств. Изучаемая проблема, связанная с нехваткой эффективных противовирусных препаратов, безусловно, важна, и потому актуальность проведенного исследования не подлежит сомнению.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Егоровой А.П. построена типичным для такого рода документов образом и состоит из таких глав, как введение, обзор литературы, обсуждение, экспериментальная часть, выводы и список литературы, насчитывающий 129 пунктов. Литературный обзор в большей степени посвящен поэтапной разработке так называемых WIN-соединений (по названию компании, их разрабатывающих, Sterling Winthrop, Inc.), приведшей к открытию плеконарила. В данном разделе приводятся схемы синтеза, биологическое исследование, а также анализ взаимосвязи «структура-противовирусная активность», и потому можно заключить, что автор на основе имеющихся статей всесторонне изучила данный класс соединений, чтобы поставить перед собой задачи, действительно требующие более тщательного изучения изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов. В следующем разделе уделяется внимание и другим соединениям, действующим на ту же мишень, что и плеконарил – карман на поверхности вирусного капсида. Обсуждение состоит из 5 разделов, каждый из которых посвящен определённой задаче, поставленной автором. Так, в первом разделе обсуждаются синтез и взаимосвязь «структура-активность» по результатам биологического ряда производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, содержащих различные заместители в третьем положении изоксазольного цикла. Автор подмечает, что такой заместитель, как диметилкарбамоильный, является ключевым, а соединения, его содержащие, обладают не только

высокой активностью в отношении изучаемого спектра энтеро- и риновирусов, но и преодолевают вирусную резистентность. Далее автором анализируются синтез и ингибирующая способность производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с различными заместителями уже фенильного кольца. Стоит отметить, что автором была предложена удачная масштабируемая единая схема получения производных, описанных в первом и втором разделе Обсуждения, что можно отнести к категории научной новизны. Более того, обнаружено, что наличие небольших заместителей в фенильном кольце критично для проявления высокой активности. Последовательно в 3 и 4 разделах обсуждается впервые осуществленный синтез неизвестных ранее аналогов скаффолда с модификациями алкильной цепочки и оксадиазольного цикла и взаимосвязь между их структурой и наблюдаемой противовирусной активностью. Наконец, в последнем, 5, разделе, приводятся данные предварительного изучения фармакокинетических свойств оригинального соединения-лидера, 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоилизоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола. В экспериментальной части описаны методы синтеза, а также физико-химические характеристики как промежуточных, так и конечных соединений. Выводы сформулированы четко и отражают большой объем проведённой работы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, поскольку для определения чистоты и строения соединений был использован целый комплекс современных физико-химических методов. На описание получения известных соединений и методы биологического тестирования даны соответствующие ссылки. Стоит отметить, что результаты отражены в рецензируемых журналах, входящих в квартиль Q1 по базам данных Scimago и Web of Science, что дополнительно подтверждает качество и обоснованность выполненного исследования. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают содержание и выводы диссертации.

Значимость для науки и производства результатов диссертационных исследований автора

В рамках выполненной диссертационной работы Егоровой А.П. была синтезирована и охарактеризована библиотека, состоящая из 61 неопisanного ранее в литературе соединения с предполагаемой противовирусной активностью. Действительно, по результатам биологического изучения было выделено два наиболее активных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, действующих в отношении всех изучаемых в данной работе плеконарил-чувствительных/-резистентных вирусов, и показано, что одно из них обладает хорошей биодоступностью. Учитывая биологию энтеровирусов можно с уверенностью утверждать, что эти соединения будут обладать широким спектром активности в

отношении рино- и энтеровирусов. Простота разработанной препаративной схемы получения исследуемых производных может стать несомненным потенциальным преимуществом при внедрении в производство. По результатам рецензирования диссертации и ознакомления с публикациями, можно заключить, что данная работа вносит значимый вклад в медицинскую химию противовирусных агентов.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные в диссертационной работе данные о взаимосвязи «структура-активность» неизвестных ранее производных на основе скаффолда изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола представляют несомненный интерес для специалистов в области органической химии, в особенности медицинских химиков, а также фармакологов и вирусологов, специализирующихся на заболеваниях, вызванных энтеровирусами.

С полученными результатами целесообразно ознакомить следующие организации: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Ивановский государственный химико-технологический университет, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского научного центра РАН, Институт органической химии Уфимского научного центра РАН, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, Институт Химии ФИЦ Коми научного центра Уральского отделения РАН.

Замечания по работе

- Важно отметить, что соединения из разделов 3 и 4 Обсуждения можно проверить и в отношении других энтеровирусов, поскольку в диссертации они исследованы лишь против часто используемого Коксаки-вируса В3 и говорить о потенциальной широте спектра их действия не приходится
- Возможно, имело смысл более подробно обсудить определенные фармакокинетические параметры соединения-лидера 16б, а не просто привести полученные значения
- Представлялось интересным увидеть, как наблюдаемые ингибирующие концентрации синтезированных соединений коррелируют с их вычисленными посредством молекулярного моделирования концентрациями

Однако, вышеприведённые замечания являются лишь пожеланиями, не умаляют достоинства выполненной работы Егоровой А.П. и не снижают общую положительную оценку.

