

ОТЗЫВ

официального оппонента 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»

Пандемия вируса SARS-COV-2, в условиях которой мы сейчас существуем, показала, что получение органических соединений, обладающих широким спектром противовирусной активности и при этом не вызывающих привыкание и мутацию существующих штаммов, является одним из приоритетных и актуальных направлений органической, медицинской и биологической химий. Как мы можем наблюдать, мутация вируса, ранее не представляющего угрозу человеческой жизни, может изменить жизнь всей планеты. Поэтому целенаправленное получение новых гетероциклических соединений с заданными биологическими свойствами представляет собой важнейший этап ранней разработки лекарственных средств. Одним из подходов, часто применяемых на данном этапе, является скаффолд-ориентированный синтез соединений, то есть синтез производных, базирующихся на каком-то определенном остове с известным фармакологическим действием. В диссертационном исследовании Егоровой А.П. в качестве такого скаффолда был выбран изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазол, производные которого ранее показали хорошую активность в отношении вирусов рода Enterovirus. Цель работы заключалась в получении ряда неизвестных и недоступных ранее производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с выходом на лидирующее соединение, которое будет действовать на широкий диапазон изучаемых вирусов.

Объем и структура диссертации Диссертационная работа Егоровой А.П. построена классическим образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка литературы. Работа изложена на 156 страницах машинописного текста, библиография включает 129 литературных источников.

Во *введении* кратко, но емко рассматривается актуальность и степень разработанности темы, формируется проблематика исследования. *Обзор литературы* посвящен синтезу и биологическому исследованию соединений, действующих на карман энтеровирусного капсида. Особое внимание уделено поэтапной разработке плеконарила (WIN 63843), скаффолд которого и был взят за основу в настоящей работе. На основании обзора литературы автор предлагает структурные требования к потенциальному противовирусному препарату, варианты

модификации выбранного скаффолда и, в соответствии с этим, ставит цели и задачи представленной работы.

Обсуждение результатов состоит из 5 разделов, 4 из которых посвящены синтезу и изучению влияния различных фрагментов выбранного скелета изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола на противовирусную активность, а пятый – предварительным фармакокинетическим исследованиям лидирующего соединения 3-(3-метил-4-(3-(3-*N,N*-диметилкарбамоил-изоксазол-5-ил)пропокси)фенил)-5-трифторметил-1,2,4-оксадиазола **166**. Автору удалось синтезировать и изучить большое количество оригинальных производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, содержащих различные заместители в изоксазольном цикле, фенильном кольце, а также аналоги с мофицированными алкильным мостиком и оксадиазольным фрагментом, что позволило не только выявить критические позиции в изучаемом скаффолде, но и улучшить его таким образом, чтобы соединение-лидер проявляло высокую активность в отношении широкого спектра энтеровирусов и обладало лекарственно-подобными свойствами. Важно отметить, что после каждого раздела автор делает промежуточный вывод, кратко характеризующий выполненный этап исследования, что позволяет отследить не только новизну, но ценность полученных результатов.

В качестве **научной новизны** может выступать тот факт, что синтез неизвестных ранее аналогов изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола с модификациями алкильной цепочки и оксадиазольного цикла был осуществлен впервые. Более того, диссертантом также был впервые выявлен ряд положений взаимосвязи «структура-активность» полученных соединений, показывающий, что именно изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолы, содержащие 3-*N,N*-диметилкарбамоильный фрагмент в третьем положении изоксазольного цикла, обладают наиболее высокой активностью в отношении спектра изучаемых вирусов. Также было обнаружено, что вещества с небольшими функциональными группами в фенильном кольце намного лучше ингибируют исследуемые вирусы, чем соединения с объемными заместителями, которые характеризуются либо плохой активностью, либо не проявляют ее вовсе.

В экспериментальной части приводятся полные описания синтезов, строение и чистота всех новых соединений подтверждена современными методами физико-химических анализов (¹H ЯМР-спектроскопия, жидкостная хроматография и тандемная масс-спектрометрия, масс-спектрометрия высокого разрешения, элементный анализ), а для описанных ранее веществ указаны литературные ссылки. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений.

Практическая значимость работы состоит в том, что диссертантом было получено, охарактеризовано и биологически изучено 61 неописанное ранее в литературе соединение. По результатам изучения взаимосвязи «структура-противовирусная активность» выявлено два

наиболее активных соединения, и было показано, что одно из них предварительно обладает хорошей биодоступностью, что, безусловно, является важнейшим фактором для продолжения изучения данного класса соединений.

Работа выполнена на высоком уровне, основное содержание диссертационного исследования отражено в 8 публикациях, в том числе в 4-х статьях, опубликованных в журналах из перечня научных изданий ВАК РФ (в высокорейтинговых рецензируемых журналах, индексируемых в основных используемых базах данных РИНЦ, Web of Science и Scopus). Также основные результаты были представлены на 4 научных конференциях высокого уровня, а в конкурсе проектов молодых ученых в рамках 19-й международной выставки «Химия-2016» работа была удостоена Первой премии. Приведенный список публикаций убедительно свидетельствует о высокой оценке химическим сообществом работ автора.

В результате проведенного анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Егоровой А.П. можно однозначно заявить, что **поставленные задачи полностью выполнены**. Автор осуществил все запланированное и получил ряд важных и перспективных результатов.

Содержание автореферата и опубликованных статей в полном объеме отражает содержание и выводы диссертации.

Отдельно хотелось бы отметить следующие положительные особенности диссертационной работы:

- литературный обзор написан грамотно, структурирован, весьма обширен;
- работа спланирована, выполнена и описана очень логично и последовательно;
- обращает на себя внимание высокий уровень экспериментальной техники. Автор широко использует современные методы проведения органического синтеза.

Тем не менее, по работе могут быть сделаны некоторые замечания и заданы вопросы, которые могут стать основой для полезной дискуссии:

- автореферат:

- Из автореферата не понятно, почему за основу взяты именно изоксазолы (во введении диссертации это описано).

- обзор литературы:

- Желательно дать название обзору литературы (это не является требованием ВАК, но упрощает первоначальное восприятие).

- обсуждение результатов:

- Отсутствует сквозная нумерация всей работы. В литературном обзоре и обсуждении результатов под одним и тем же номером описываются разные соединения.
- В реакциях циклоприсоединения (формирования изоксазольного цикла) могут образовываться два изомера, однако в работе нигде не обсуждается региоселективность этого

процесса. Вывод об образовании целевого изомера делается только на основании литературных данных.

- В схемах приведенных механизмов, допущены опечатки: вместо резонанса, показано равновесный процесс (схема 11, образование **19в**). Не было необходимости приводить совсем простые механизмы.

- В тексте встречается небольшое количество опечаток: на стр. 15 в схеме 2 соединения 12 и 13 идентичны и т.д.

- Было бы логично проводить тестирование на ингибирование Коксаки вирусов не только амидов и простых эфиров (**15, 16, 19 и т.д.**), но и самих кислот или их солей.

- экспериментальная часть:

- Последовательность написания экспериментальной части по основным используемым методикам не совпадает с последовательностью обсуждения результатов, что делает поиск данных для интересующего соединения более затрудненным.

- Отсутствуют данные спектров ЯМР C^{13} .

- Для соединений **6, 10, 15, 26, 32, 38, 48, 65, 67, 69** было бы правильно привести не только молекулярный ион, но и масс-спектральное фрагментирование, позволяющее судить об образовании именно изомера с заместителем в 5 положении изоксазольного цикла.

Тем не менее, замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее положительное впечатление о выполненном диссертационном исследовании, которое является законченной научно-квалификационной работой с полученными результатами, совокупность которых можно квалифицировать как решение научной задачи, заключающейся в синтезе и противовирусном изучении недоступных ранее противовирусных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазолов, и вносящей значимый вклад в развитие органической и медицинской химии, и, в частности, синтетической химии противовирусных малых молекул.

Рецензируемая диссертационная работа Егоровой А.П. по тематике, методам и объектам исследования, представленным на защиту новым, научным положениям *соответствует паспорту заявленной специальности 02.00.03 – Органическая химия* – в части: «выделение и очистка новых соединений», «выявление закономерностей типа “структура-свойство”» и «моделирование структур и свойств биологически активных веществ». Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для целенаправленной разработки противовирусных агентов нового поколения.

На основе проведенного анализа, можно заключить, что по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов представленная диссертация **«Синтез и исследование производных изоксазол-5-илпропоксифенил-1,2,4-оксадиазола, обладающих противовирусной активностью»**

полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор – **Егорова Анна Петровна** – достойна присуждения искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук
по специальности 02.00.03 – Органическая химия,
доцент кафедры органической химии
Химического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Ворожцов Николай Игоревич

10 сентября 2020 года

Декан Химического факультета
МГУ имени М.В. Ломоносова,
Член-корреспондент РАН
Профессор



Катмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959392521

Адрес электронной почты: nvor@rambler.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,
Химический факультет

«10» сентября 2020 г.