

## Отзыв

официального оппонента, Балакина Константина Валерьевича, на диссертационную работу Корсакова Михаила Константиновича "Сульфонамидные производные двуядерных азолсодержащих систем: синтез и свойства", представленную на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

### Актуальность темы и цель диссертационной работы.

Различные сульфонамидные производные гетероароматических систем чрезвычайно широко представлены среди физиологически активных соединений, в том числе разрешенных к применению лекарственных субстанций. Их характерной особенностью с точки зрения медицинской химии является биоизостерное подобие карбоксильным и карбоксамидным группам, что в максимальной степени выражено в сульфамидных антибиотиках, являющихся миметиками *para*-аминобензойной кислоты. При этом, в отличие от карбоксамидных групп, сульфонамидные производные в гораздо меньшей степени подвержены метаболитическим трансформациям, которые снижают активность лекарственных субстанций. Помимо этого, обладая дополнительным центром водородного связывания, сульфонамидная группа способна образовывать более прочные лиганд-рецепторные комплексы в активных центрах белковых биомолекул. С точки зрения дизайна физиологически активных молекул, сульфамидные заместители в гетероароматических системах обеспечивают возможность получения богатого разнообразия молекулярных конструкций с различным профилем замещения.

Несмотря на огромное количество работ, связанных с синтезом ароматических и гетероароматических сульфонамидов, до сих пор в научной литературе отсутствовали систематизированные данные об особенностях конструирования двуядерных азолсодержащих сульфонамидов, а также о взаимном влиянии циклов и заместителей на реакционную активность, региоспецифичность и направление протекания электрофильного замещения при сульфохлорировании азогетероциклов – базовом методе получения сульфонамидов. Задача носит не только теоретическое, но и выраженное практическое значение, что было убедительно продемонстрировано автором настоящей диссертации на примере получения высокоактивных и высокоселективных ингибиторов карбоновой ангидразы, перспективных антиглаукомных лекарственных средств.

Именно указанные задачи являются ключевыми в настоящем диссертационном исследовании, что определяет его высокую теоретическую и прикладную значимость и актуальность.

Систематические исследования, связанные с внедрением сульфонамидных фрагментов в ароматические и гетероароматические системы, частью которых стала настоящая диссертационная работа, были инициированы в Ярославле Михаилом Владимировичем Дороговым. Отрадно наблюдать активное развитие этой тематики учениками и последователями этого замечательного ученого, педагога и человека.

#### **Оценка содержания диссертации.**

Представленная на отзыв работа изложена на 453 страницах машинописного текста, содержит 2 таблицы, 67 рисунков, 198 схем и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, выводов, экспериментальной части и списка литературы. Список литературы включает 201 источник.

Во введении автором приводится обоснование актуальности исследования и обозначается его цель.

В литературном обзоре (глава 1) автором проанализированы актуальные современные данные о методах синтеза сульфопроизводных азолов, а также подходах к синтезу сульфопроизводных двухядерных пиразол- и изоксазолсодержащих систем. Также в обзоре обсуждается применение сульфопроизводных азолсодержащих систем. Представлены систематично изложенные, актуальные данные о современном состоянии исследований в данной тематической области. Обзор также позволяет оценить высокий потенциал исследуемого типа молекулярных объектов в качестве потенциальных лекарственных субстанций, в частности, ингибиторов карбоновых ангидраз.

Основная часть диссертационного исследования (Глава 2) посвящена обсуждению результатов работы. В ряде последовательных разделов описаны синтезы сульфонамидных производных, содержащих фрагменты 3-метил-5-винилизоксазола, 1-арил- и 1-гетерилпиразола, замещенных 5-аминоазолов и азолкарбоксамидов, арил- и гетероарилзамещенных азолов. В отдельном разделе обсуждается исследование биологической активности полученных азолсодержащих сульфонамидов.

В экспериментальной части диссертационного исследования (Глава 3) представлены методы синтеза химических соединений, использованные в работе, а также экспериментальные аналитические параметры полученных соединений. Также представлены экспериментальные методы исследования параметров биологической активности.

Выводы диссертационной работы полностью соответствуют представленному материалу. Диссертационная работа отличается логичной компоновкой разделов, легко читается и оформлена в соответствии с современными нормативными требованиями ВАК.

**Научная новизна** представленной работы не вызывает сомнений. Так, М.К. Корсаковым впервые получены систематические данные по реакции сульфохлорирования двудерных и винил-замещенных азолсодержащих систем, 1-арилпиразолов, 3-арил-6-пиразол-1-ил-пиридазинов, 3-метил-4-арил-5-ацетиламиноизоксазолов, 5-арил- и 5-тиенилазолов, и ряда других азолсодержащих гетероциклов, что позволило разработать общие алгоритмы синтеза соответствующих сульфохлоридов. Впервые проведено систематическое исследование закономерностей протекания сульфохлорирования в указанных системах и установлено влияние заместителей на направление и селективность реакции, а также возможность образования продуктов дизамещения. Из более локальных результатов, полученных впервые, следует отметить: описание неизвестного ранее способа синтеза оксимов 1-(5-арил-1*H*-пиразол-3-ил)-пропан-2-она на основе реакции нуклеофильного присоединения в гетероароматической системе с последующим раскрытием изоксазольного цикла и рециклизацией; установление строения продуктов взаимодействия 3-метил-4-арил-5-аминопиразолов с янтарным и малеиновым ангидридами; обнаружение активирующего влияния гидрида натрия в реакции низкоосновных аминов с карбоновыми кислотами в присутствии КДИ; доказательство образования 5-трифторметил-4,5-дигидроазол-5-олов в реакции циклоконденсации трифторметилзамещенных  $\beta$ -дикетонов с гидроксиламином или гидразином и дегидратация системы при взаимодействии с хлорсульфоновой кислотой с ароматизацией до соответствующих 5-трифторметилазолов. Обнаружен новый хемотип высокоэффективных и селективных ингибиторов карбоновой ангидразы. Получен ряд других практически актуальных, ранее не описанных в научной литературе результатов.

В целом несомненная научная новизна выполненных исследований и научная ценность полученных результатов свидетельствуют о высоком уровне выполненной диссертационной работы.

**Практическая значимость** работы М.К. Корсакова заключается в следующем: (1) разработаны эффективные и технологичные методы ацилирования 3-арил- и 3-гетарил-изоксазол-5-иламинов карбоновыми кислотами и сульфамидирования 3-арил- и 3-гетарил-изоксазол-5-иламинов сульфохлоридами с использованием гидрида натрия; (2) разработан метод синтеза 3,5-диметил-4-арилизоксазолов и 3,5-диметил-4-гетарилизоксазолов на основе ароматических и гетероциклических альдегидов взаимодействием с нитроэтаном в присутствии оснований; (3) обнаружен новый структурный хемотип, а также лидерное соединение с высокой селективной ингибирующей активностью по отношению к карбоангидразе II и способностью к снижению внутриглазного давления, что позволяет

рассматривать его в качестве перспективного кандидата для разработки нового лекарственного средства для лечения глаукомы.

Таким образом, полученные в данной диссертационной работе результаты чрезвычайно важны как в теоретическом, так и в практическом плане, а также обладают научной новизной. Следует отметить очень большой объем полученного экспериментального материала, проработанного и изложенного на высоком научном уровне. Необходимо также отметить мощный арсенал использованных автором методов и подходов, которые включают в себя современные схемы органического синтеза, высокотехнологичные методы аналитического контроля, передовые методы компьютерного моделирования (молекулярный докинг для анализа лиганд-рецепторных взаимодействий), актуальные подходы к биологическим испытаниям химических соединений.

### **К представленной на отзыв работе имеется ряд вопросов и замечаний.**

#### **Общие замечания.**

(1) Не вполне объяснимым выглядит отсутствие объектов интеллектуальной собственности (патентов или ноу-хау), полученных по результатам данного масштабного исследования, что было бы логичным ожидать, учитывая весьма перспективные результаты биологических экспериментов, приведшие к обнаружению соединения с выраженной антиглаукомной активностью.

#### **Замечания по литературному обзору.**

(2) В настоящем виде тематика обзора оставляет ощущение чересчур обширной. Возможно, имело смысл сконцентрироваться в нем на гетероароматических системах, содержащих только сульфонамидные заместители. Включение сульфонатных производных, по мнению оппонента, было лишним, хотя бы по той причине, что они не являются объектами исследования в основной части диссертационной работы.

(3) При оформлении схем в литературном обзоре автор периодически допускает небрежность; например, нижние индексы в формулах прописываются обычными строчными цифрами; некорректно отображаются символы (например, вместо «-78 °C» написано «-78 C»); как правило, отсутствует указание на используемый в реакции растворитель; иногда комментарии к схемам не соответствуют их содержанию (например, в описании схемы 24 в тексте упоминается растворитель дихлорметан, тогда как на самой схеме изображен ацетонитрил) и пр. Сходные замечания можно сделать в отношении синтетических схем из Главы 2. Особенно смущает нередкое отсутствие атомов водорода при атомах азота в структурах гетероциклов (см., например, структуры **241**, **242** и многие другие).

### **Замечания по Главе 2.**

(4) В ряде случаев (см., например, синтез соединения **198**, схема 150) в результате реакции ароматического электрофильного замещения образуется продукт с заместителем в *мета*-положении относительно формального ориентанта первого рода. Подобные результаты требуют обсуждения и теоретического обоснования. В более общем контексте, диссертация выиграла бы от дополнительных теоретических обоснований наблюдаемых экспериментальных эффектов при электрофильном замещении в (гетеро)ароматических системах, например, полученных при помощи компьютерного моделирования.

(5) Полученный экспериментальный материал по активности соединений по отношению к панели карбоновых ангидраз является идеальным для построения количественных зависимостей структура-активность. К сожалению, подобное исследование не было проведено, что является не столько проблемой анализа материала, сколько методологическим недостатком плана исследования, который, возможно, не позволил принять оптимальные решения в процессе оптимизации соединений-лидеров.

(6) Очень кратко, можно сказать тезисно, обсуждаются результаты, относящиеся к исследованиям биологических свойств полученных соединений-лидеров на животных моделях. В принципе, это, объяснимо, учитывая специализацию защищаемой диссертации. Тем не менее, включение подобных данных является нормальным для современных прикладных работ в сфере органической химии. Оно позволило бы объективно оценить обоснованность выводов о перспективах лекарственных кандидатов.

### **Замечания по Главе 3 (экспериментальная часть).**

(7) В экспериментальной части отсутствует информация общего характера, обычно предваряющая описания конкретных методов синтеза и физико-химических свойств соединений, а именно: описания приборов и экспериментальных условий, в которых регистрировались спектральные и прочие параметры соединений; описания исходных реактивов, их квалификации и поставщиков; описание прочих экспериментальных деталей.

(8) Не для всех соединений в экспериментальной части проведен полный цикл аналитических исследований, заключающийся в сочетании  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР, а также масс-спектрометрии высокого разрешения или элементного анализа. Отчасти это обусловлено комбинаторным характером полученных рядов, но все-таки этот вопрос как минимум требует дополнительных комментариев.

(9) Некоторые соединения из числа ранних синтетических интермедиатов, по всей вероятности, уже были описаны в научной литературе; в этом случае были необходимы

ссылки на соответствующие источники и приведение физико-химических параметров соединений из этих источников.

(10) Данное замечание является продолжением замечания (6). В экспериментальной части не представлены методы, относящиеся к *in vivo* исследованиям биологических свойств полученных соединений-лидеров. Это не вполне правильно, даже если эти эксперименты проводились не автором диссертации. Включение этих данных позволило бы представить описание эксперимента во всей полноте, а также дать возможность воспроизведения полученных результатов.

#### **Прочие недостатки.**

(11) В тексте диссертации встречаются опечатки, грамматические или стилистические неточности, не вполне удачные словосочетания. Представление конкретных примеров вряд ли является необходимым, но тщательная корректура финального текста была бы нелишней.

(12) Список литературы оформлен неединообразно и не в полном соответствии с нормативными требованиями соответствующего ГОСТ. Не всегда приводятся названия публикаций. Русскоязычные публикации почему-то иногда представлены в англоязычном варианте.

Следует отметить, что представленные замечания в основном носят рекомендательный или дискуссионный характер, а частично отражают недостатки подачи материала. Они не снижают в целом высокой теоретической и практической значимости этого большого и системного труда.

**Применение полученных результатов.** Полученные в работе Корсакова Михаила Константиновича результаты могут быть использованы при поиске и создании новых лекарственных средств такими учреждениями, как Казанский (Приволжский) федеральный университет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Институт физиологически активных веществ РАН, Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КНЦ РАН, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, а также другими организациями, занимающимися разработкой лекарственных средств.

**Публикации, автореферат.** Основное содержание диссертации изложено в 1 главе в коллективной монографии и 20 статьях из перечня ВАК. По теме работы опубликовано 18 тезисов докладов на конференциях и симпозиумах. Автореферат как по своей структуре, так и по сути изложения полностью отражает содержание диссертации.

### Заключение.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п.1 установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п.2. направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: 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.

Можно сделать вывод, что по актуальности, уровню исполнения, объёму, новизне полученных результатов диссертационная работа Корсакова Михаила Константиновича на тему "Сульфонамидные производные двуядерных азолсодержащих систем: синтез и свойства" отвечает всем требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема получения сульфонамидных производных двуядерных азолсодержащих систем с заданным структурным профилем, среди которых обнаружены перспективные лекарственные кандидаты, имеющая важное хозяйственное значение. Корсаков Михаил Константинович заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

И.о. зав. кафедрой медицинской химии Химического института им. А.М. Бутлерова ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия)

Константин Валерьевич Балакин

28.11.2018 г.



420008, Россия, РТ, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра медицинской химии. Email: [kvbalakin@kpfu.ru](mailto:kvbalakin@kpfu.ru), [kvbalakin@gmail.com](mailto:kvbalakin@gmail.com). Телефон: 8 966 119-4454.