

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора химических наук, кандидата фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой «Органическая химия» ФГБОУ ВО «ВолгГТУ» Навроцкого Максима Борисовича на диссертационную работу Кудрявцева Константина Викторовича на тему «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия.

Актуальность темы.

Диссертационное исследование Константина Викторовича посвящено актуальной проблематике: направленному конструированию новых, фармакологически активных соединений на основе функциональных производных 5-фенилпролина и его олигомеров. Следует, в первую очередь, отметить, что структурный остов, выбранный и обоснованный диссертантом в качестве отправной точки для дальнейших исследований, на самом деле, несёт в себе значительную смысловую нагрузку. Во-первых, он включает в свой состав фрагмент одной из важнейших природных аминокислот – пролина. Во-вторых, элемент 2-фенилпирролидина входит в состав хорошо известного ноотропного препарата «Фенотропил». В-третьих, структурно близкое соединение – пироглутаминовая кислота (пирролидин-2-он-5-карбоновая кислота) является одним из действующих начал комплексного гепатопротекторного и анксиолитического препарата «Метадоксил», а в виде магниевой соли (магния пироглутама) является компонентом метаболического препарата «Магне В₆ Форте» (раствор для приёма внутрь). Таким образом, выбор исходного структурного фрагмента для последующей химической модификации представляется вполне рациональным. Этим, в значительной степени, обуславливается актуальность настоящей работы.

Новизна исследования и полученных результатов.

При дальнейшем ознакомлении с диссертацией Константина Викторовича вырисовываются две основные смысловые линии, каждая из которых чётко и недвусмысленно обуславливает факт представления работы к защите по двум специальностям.

С одной стороны, хорошо просматривается новизна работы с точки зрения специальности 02.00.03 – Органическая химия. В данном случае речь, в первую очередь, идёт о разработке и развитии новых методов и подходов к получению различных гетероциклических систем, основанных на использовании функциональных производных 4-карбокси-5-фенилпролина. Значительные результаты были получены и в ходе разработки новых вариантов реализации реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения с использованием широкого спектра не затронутых ранее в данном ключе исходных соединений. Немаловажным представляется также систематическое изучение реакции аминолита лактона 2-[(2-гидроксифенил)сульфанил]уксусной кислоты с использованием протеиногенных аминокислот.

С точки зрения специальности 02.00.16 – Медицинская химия, в работе просматривается основной элемент, как с позиции научной новизны, так и практической значимости исследования.

Во-первых, необходимо отметить сам факт направленного поиска вероятных лекарственных веществ, а не его мимикрию (последнее явление встречается не так уж и редко). Это утверждение подкрепляется тем фактом, что Константин Викторович весьма активно использует в своей работе методы математической химии и молекулярного моделирования. С помощью последних достижений в этих областях знания, соискателю блестяще удастся рационализировать предложенные в работе модели взаимодействия исследуемых веществ с вероятными биологическими мишенями. Таким образом, уже сам по себе этот блок составляет немалую часть содержательной нагрузки всей диссертации.

В то же время, в работе, можно выделить два, на первый взгляд – дискретных, направления. С одной стороны, лейтмотивом всей работы является

функционализация производных 5-фенилпролина. С другой стороны, на определённом этапе вплетаются в общее повествование аминокислоты, замещённые по атому азота остатком 2-[(2-гидроксифенил)сульфанил]уксусной кислоты. При этом, кажущаяся разнородность подаваемого материала таковой вовсе не является. Во-первых, как в первом, так и во втором случаях, речь идёт именно о производных аминокислот алифатического ряда. Во-вторых, в обоих случаях, ключевым фактором является наличие в молекулах целевых веществ ароматического радикала. В этой связи, соответствующий переход от одних структур к другим воспринимается как развитие темы и является, скорее, эволюционным. Кроме этого, фрагмент одного из веществ-лидеров (372) – 1-[2-(фенилсульфанил)ацетил]пирролидин-2-карбоновой кислоты, в скрытой форме присутствует и в целевых производных 2-фенилпирролидин-3,5-дикарбоновых кислот (260-263).

Говоря о содержательной части этого раздела более детально, можно особо выделить следующие фрагменты. Во-первых, впервые выполнено теоретическое и экспериментальное изучение влияния репрезентативной выборки функциональных производных гетероциклического ряда, построенных на основе 5-фенилпролина, в отношении как изолированных ферментов, так и на органном и организменном уровне. Во-вторых, были определены важные биологические мишени и сигнальные пути в патогенезе целого ряда различных заболеваний, подвергающиеся воздействию полученных автором целевых производных 5-фенилпролина.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Достоверность научных положений, представленных в диссертационной работе Константина Викторовича не вызывает сомнений. Это связано с тем, что автором были использованы современные и актуальные подходы к синтезу новых соединений и их характеристике. При подтверждении чистоты и химической структуры новых веществ применялись современные физико-химические методы анализа. Особого упоминания заслуживает тот факт, что для сорока новых соединений автором получены данные рентгеноструктурного анализа. Изучение

биологической активности полученных веществ проведено независимыми группами специалистов, причём, имеются как данные экспериментов *in vitro*, так и данные экспериментов *in vivo*.

Сформулированные автором выводы и заключения полно и чётко характеризуют важнейшие результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования.

О серьёзном уровне апробации работы говорит участие соискателя в целом ряде профильных конференций и симпозиумов. Признание научных результатов, полученных Константином Викторовичем подтверждается наличием у диссертанта 28 публикаций в журналах из перечня ВАК РФ, индексируемых базами данных Web of Science и Scopus. Не вызывает сомнений и наличие в диссертации Кудрявцева К.В. элемента “*know-how*”, о чем говорят объекты интеллектуальной собственности (патенты РФ) с его соавторством.

Теоретическая и практическая значимость работы.

В ходе выполнения работы, соискатель впервые определил функциональные производные 5-фенилпролина и их структурные аналоги, как привилегированные структуры для создания физиологически активных веществ с заданным типом фармакологической активности и доказал это утверждение.

На основе производных 5-фенилпролина были разработаны новые методы получения 3,6-диазабицикло[3.2.1]октанов и октагидропирроло[3,4-*b*]пиррол-3-карбоновых кислот. Разработаны методы синтеза как рацемических, так и оптически активных олигомеров, состоящих из функционализированных фрагментов пролина.

Выявлен не описанный ранее способ влияния на стереоселективность 1,3-диполярного присоединения.

В испытаниях *in vitro* показана ингибирующая активность производных 5-фенилпролина, модифицированных винилсульфонильной группой на активность сортазы А золотистого стафилококка и некоторые рецепторы тромбоцитов.

Наиболее интересным, в практическом отношении, достижением автора, представляется выявление профилактического и лечебного антиульцерогенного действия N -{[2-(2-гидроксифенил)сульфанил]ацетил}амино-замещённых

карбоновых кислот и их эфиров в опытах *in vivo*. Не менее значимо и то, что это направление является логическим продолжением кандидатской диссертации Кудрявцева К.В. и отражает преемственность в работе. Наконец, автором было установлено, что функционализированные поли- β -пролины альтернированного строения, являются перспективными противоопухолевыми агентами нового поколения.

Несмотря на общую положительную оценку работы Константина Викторовича при ознакомлении с текстом диссертации возникли некоторые вопросы и замечания.

Замечания:

1. В работе отсутствует указание на прибор для определения температуры плавления, равно как и условия выполнения этих анализов; в подавляющем большинстве случаев не указан растворитель для перекристаллизации твёрдых продуктов, в то время как температура плавления является характеристической величиной для перекристаллизованного вещества. Для некоторых субстанций не указан интервал плавления, а порой и сама температура плавления.

2. Индивидуальность полученных веществ, в большинстве случаев, доказывалась с использованием тонкослойной хроматографии. При этом, в работе нет сведений о составе элюентов для выполнения этих анализов, равно как и полностью отсутствуют значения R_f .

3. При очистке веществ препаративными хроматографическими методами нигде не указаны условия очистки. Не ясно, идёт ли речь о ПТСХ, колоночной хроматографии с гравитационным элюированием, флэш-хроматографии или хроматографии на сухой колонке при пониженном давлении?

4. Отсутствует информация о том, на каком именно приборе регистрировали ЯМР-спектры для каждого из образцов при том, что в работе перечислено 7 различных ЯМР-спектрометров с различной рабочей частотой.

5. Отсутствует описание условий ВЭЖХ-анализов: не даны сведения по основным параметрам, характеризующим разделение, без которых данные о

времени удержания отдельных компонентов, и тем более, их относительном содержании в смесях мало информативны.

6. В работе не вполне строго доказаны региоселективность реакций алкилирования урацила и ацилирования лизина, равно как и структуры образующихся продуктов **266-269** и **375**.

7. Автор не совсем корректно называет эфиры α -(арилиденамино)алкановых кислот «иминоэфирами». Понятие «иминоэфир» или «имидат» в русскоязычной химической литературе имеет чёткое определение – это эфир имидовой кислоты, общей формулы $RC(NH)OR'$. (Химическая энциклопедия: В 5 т.: Даффа - Меди / Редкол.: Кнунянц И.Л. (гл. ред.) и др. - М.: Сов. энцикл., 1990. - 671 с.: ил.; статья "Иминоэфиры", стр. 214.)

8. Описание некоторых соединений (например, веществ **113**, **144**, **145**), полученных автором, отсутствует в «Экспериментальной части» диссертации.

9. Отсутствует единообразие в обозначениях веществ и радикалов.

Вопросы:

1. Ввиду того, что работа представляется по двум специальностям и имеет дело с получением субстанций потенциальных лекарственных средств, возникает закономерный вопрос: возможно ли при получении целевых соединений и полупродуктов их синтеза, применять органические растворители исключительно в соответствии с современным руководством «Green Solvent Guide», разработанным ведущими фармацевтическими компаниями мира (R.K. Henderson, C. Jimenez-Gonzalez, D.J.C. Constable, S.R. Alston, G.G.A. Inglis, G. Fisher, J. Sherwood, S.P. Binks, A.D. Curzons // *Green Chem.*, 2011, 13 (4), 854-862; D. Prat, J. Hayler, A. Wells // *Green Chem.*, 2014, 16 (10), 4546-4551), и постараться избежать использования опасных и токсичных растворителей? Конкретно, речь идёт про ДМФА, дихлорметан, хлороформ, бензол и другие, нежелательные или запрещённые к применению в получении субстанций лекарств, растворители.

2. С чем связан тот факт, что в работе рассмотрены N -{2-[(2-гидроксифенил)сульфанил]ацетил}-замещённые производные исключительно протеиногенных аминокислот?

3. Не кажется ли автору перспективным замещение атома хлора в производных 5-фенил-*N*-(хлорацетил)пролина на азидо-группу, с последующим получением новых производных этого ряда с использованием *click*-реакций или реакции Штаудингера?

4. Не представлялось ли автору возможным и целесообразным расширение ряда полученных веществ с использованием внутримолекулярного алкилирования производных 5-фенил-*N*-(хлорацетил)пролина по Фриделю-Крафтсу?

5. С чем связан тот факт, что автор использует в качестве конденсирующего агента систему «*i*-BuOC(O)Cl – *N*-метилморфолин», а не CDI при синтезе амидов **296-307**.

6. В общей методике получения соединений **100** и **101** озвучено применение двух органических оснований: Et₃N и DBU, однако из текста диссертации (стр. 318) не ясно, в каком случае применялось какое из оснований и какие выходы целевых продуктов были получены?

Заданные вопросы и сделанные замечания, однако, не снижают общей положительной оценки работы. Диссертация Кудрявцева Константина Викторовича на тему: «Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.03 – «Органическая химия» по своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов, полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.03 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

Доктор химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия и 02.00.16 – Медицинская химия), кандидат фармацевтических наук (специальность 15.00.02 – Фармацевтическая химия, фармакогнозия), заведующий кафедрой «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолгГТУ), профессор

Адрес: 400005, Россия, г. Волгоград, пр. Ленина, д. 28

Телефон: +7(8442)24-81-35

e-mail: maxim.nawrozkij@vstu.ru

Навроцкий Максим Борисович



Подпись гр.

Навроцкого М.Б.

УДОСТОВЕРЯЮ

Мини управления
ВолгГТУ

Химический факультет ФГБОУ ВО
Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова
Ленинские горы д. 1, стр. 3, г. Москва 119991
Ученому секретарю диссертационного совета
Д 501.001.69 проф., д.х.н. Магдесиевой Т. В.
от Навроцкого Максима Борисовича

Настоящим даю согласие выступить официальным оппонентом на защите диссертации Кудрявцева Константина Викторовича на тему "Новая привилегированная структура 5-арилпирролидин-2-карбоновой кислоты в мишень-ориентированном дизайне и синтезе биологически активных соединений", представленной на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.16 – Медицинская химия и 02.00.03 – Органическая химия. О себе сообщаю следующие сведения:

1) Навроцкий Максим Борисович, кандидат фармацевтических наук, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой «Органическая химия».

2) Место работы: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный технический университет».

3) Адрес места работы: 400005, г. Волгоград, пр. им. Ленина, д. 28,
тел: + 7(8442)24-81-35.

4) e-mail: maxim.nawrozkij@vstu.ru.

5) Основные работы по профилю оппонируемой диссертации:

1. Усовершенствованный синтез 4'-фторспиро[циклопропан-1,3'-индол]-2'(1'H)-она: перспективного терминального билдинг-блока для биологически активных подандов = A practical synthesis of 4'-fluorospiro[cyclopropane-1,3'-indol]-2'(1'H)-one: A valuable ... / А.С. Бабушкин, М.Б. Навроцкий, И.А. Новаков, А.С. Яблоков // Макрогетероциклы = Macroheterocycles. - 2016. - Т. 9, № 1. - С. 50-53.
2. Синтез и противовирусные свойства новых производных 2-(алкилсульфанил)-6-[1-(2,6-дифторфенил)циклопропил]-5-метилпиримидин-4(3H)-она / И.А. Новаков, А.С. Яблоков, Б.С. Орлинсон, М.Б. Навроцкий, И.А. Кириллов, А.А. Вернигора, А.С. Бабушкин, В.В. Качала, D. Schols // Журнал органической химии. - 2016. - Т. 52, № 8. - С. 1195-1200
3. Синтез и исследование основного гидролиза новых производных N-[(адамantan-1-ил)метил]анилина / И.А. Новаков, А.С. Бабушкин, А.А. Вернигора, И.А. Кириллов,

- М.Б. Навроцкий, Б.С. Орлинсон, С.Н. Волобоев // Журнал общей химии. - 2016. - Т. 86, вып. 12. - С. 1961-1968
- О взаимодействии производных 2-(нитроамино)пиримидин-4(3H)-она с низкоосновными ариламинами в пивалиновой кислоте / И.А. Новаков, А.С. Бабушкин, Л.Л. Брунилина, М.Б. Навроцкий, Б.С. Орлинсон, М.Д. Робиневич, А.С. Яблоков // Журнал органической химии. - 2016. - Т. 52, вып. 11. - С. 1659-1661.
 - Потенциальные синтетические адаптогены. Сообщение 1. Синтез и исследование новых производных N-[(адамantan-1-ил)метил]анилина на основе адамantan-1-карбальдегида / С.Н. Волобоев, А.В. Андреев, А.С. Мкртчян, М.Б. Навроцкий, И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, В.В. Сон // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2016. - № 5. - С. 1336-1340.
 - Исследование взаимодействия индолмагнийбромида с транс-2-фенилциклопропан-1-карбонилхлоридом / А.С. Бабушкин, Л.Л. Брунилина, М.Б. Навроцкий, Е.А. Ручко, В.В. Качала // Журнал общей химии. - 2016. - Т. 86, вып. 12. - С. 2064-2066.
 - Потенциальные синтетические адаптогены. II. Синтез и фармакологическая активность новых, конформационно подвижных аналогов бромантана – N-[(адамantan-1-ил)метил]-4-броманилинов / А.С.Бабушкин, М.Б. Навроцкий, И.А.Новаков, Б.С. Орлинсон, М.Д. Робиневич, Д.С. Шейкин, С.Н. Волобоев // Химико-фармацевтический журнал. – 2016. – Т. 50. - № 12. – С. 9-15.
 - S(2)-Функционализация производных пиримидин-4(3H)-она в синтезе его биологически активных производных : [обзор] / И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий, Е.К. Захарова, Л.Л. Брунилина // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2015. - № 11. - С. 2545-2561.
 - Структурные аналоги умифеновира. 2. Синтез и исследование антиВИЧ-активности новых региоизомерных производных (транс-2-фенилциклопропил)-1H-индола / Д. Шольц, Е.А. Ручко, С.Н. Лавренов, В.В. Качала, М.Б. Навроцкий, А.С. Бабушкин // Химия гетероциклических соединений. - 2015. - Т. 51, № 11/12. - С. 978-983.
 - Экспериментальное и квантово-химическое исследование взаимодействия 2-метилоксирана с производными 5-алкил-6-(2,6-дигалогенбензил)-2-тиоксо-1,2-дигидропиримидин-4(3H)-она / А.С. Яблоков, Д.В. Стегленко, Е.А. Ручко, М.Б. Навроцкий, Л.Л. Брунилина, И.А. Новаков, В.И. Минкин // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2015. - № 3. - С. 525-533.
 - Exploring the Role of 2-Chloro-6-fluoro Substitution in 2-Alkylthio-6-benzyl-5-alkylpyrimidin-4(3H)-ones: Effects in HIV-1-Infected Cells and in HIV-1 Reverse Transcriptase Enzymes / D. Rotili, D. Tarantino, М.Б. Навроцкий, А.С. Бабушкин, G. Botta, V. Marrocco, R. Cirilli, S. Menta, R. Badia, E. Crespan, F. Ballante, R. Ragno, J.A. Este, G. Maga, A. Mai // Journal of Medicinal Chemistry. - 2014. - No. 57 [Published: May 31, 2014]. - С. 5212-5225.
 - Структурные аналоги умифеновира. 1. Синтез и биологическая активность этилового эфира 5-гидрокси-1-метил-2-(транс-2-фенил-циклопропил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты / Я. Бальзарини, Е.А. Ручко, Е.К. Захарова, И.Ю. Каменева, М.Б. Навроцкий // Химия гетероциклических соединений. - 2014. - № 4. - С. 537-543.
 - Синтез и исследование биологической активности новых производных 8-{{[(адамantan-1-ил)алкил]амино}теофиллина / В.Т. Валув-Эллистон, Е.Н. Савельев, А.В. Иванов, Б.С. Орлинсон, Е.Н. Герасимов, Е.К. Захарова, Л.Л. Брунилина, С.Н.

- Кочетков, И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2013. - № 11. - С. 2544-2546.
14. Синтез и исследование новых 6-[галоген(дифенил)метил]- и 6-(тиофен-2-илметил)пиримидин-4(3Н)-онов – вероятных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 / В.Т. Валуев-Эллистон, А.В. Иванов, Б.С. Орлинсон, Е.Н. Герасимов, Л.Л. Брунилина, Е.К. Захарова, С.Н. Кочетков, И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2013. - № 3. - С. 796-800.
 15. Синтез и исследование новых производных 6-[метокси(фенил)метил]-2-(нитроамино)пиримидин-4(3Н)-она / И.А. Новаков, Б.С. Орлинсон, И.Ю. Каменева, Е.К. Захарова, М.Б. Навроцкий // Известия Академии наук. Серия химическая. - 2013. - № 1. - С. 139-143.
 16. Изучение методом DFT влияния карбитола на механизм реакции аминолита 6-метил-2-(метилсульфанил)пиримидин-4(3Н)-она / Д.В. Стегленко, М.Б. Навроцкий, Б.С. Орлинсон, И.А. Новаков, Е.Н. Герасимов // Журнал органической химии. - 2013. - Т. 49, вып. 7. - С. 1057-1061.
 17. 6-(Арилметил)пиримидин-4(3Н)-оны: антология создания и перспективы развития класса высокоэффективных анти-ВИЧ-агентов / И.А. Новаков, М. Артико, А. Май, Д. Ротили, Б.С. Орлинсон, Л.Л. Брунилина, М.Б. Навроцкий // Изв. Академии наук. Серия химическая. - 2012. - № 7. - С. 1383-1403.
 18. 2-(Alkyl/Aryl)amino-6-benzylpyrimidin-4(3 H)-ones as inhibitors of wild-type and mutant HIV-1: Enantioselectivity studies / D. Rotili, A. Samuele, ..., М.Б. Навроцкий // Journal of Medicinal Chemistry. - 2012. - Vol. 55, Issue 7 (April). - С. 3558-3562. - Англ.
 19. Синтез и биологическая активность новых производных 6-бензилизозитозина: нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ-1 / В.Т. Валуев-Эллистон, А.В. Иванов, Б.С. Орлинсон, Е.Н. Герасимов, Л.Л. Брунилина, С.Н. Кочетков, И.А. Новаков, М.Б. Навроцкий // Химико-фармацевтический журнал. - 2012. - Т. 46, № 7. - С. 11-14.

Д.х.н., к.фарм.н., профессор,
заведующий кафедрой «Органическая химия»
ФГБОУ ВО Волгоградский государственный
технический университет

Навроцкий М. Б.

