ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Саватеева Константина Валерьевича

«СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ, СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НИТРОАЗОЛОПИРИМИДИНОВ»,

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Большое внимание медицинских химиков привлекают разнообразные конденсированные азотсодержащие гетероциклические системы, часть из них входит в число так называемых «привилегированных структур». Интересным типом таких соединений являются азолопиримидины, которые можно рассматривать в качестве структурных аналогов природных нуклеозидов пуринового ряда. Среди соединений этого структурного типа найдены вещества с разнообразной биологической активностью. В этой связи, тема диссертационной работы К. В. Саватеева, посвященной разработке методов синтеза новых нитроазолопиримидинов и изучению их биологической активности, безусловно, является важной и актуальной.

Диссертационная работа К. В. Саватеева включает в себя в качестве самостоятельных частей введение, литературный обзор, собственные исследования автора, представленные в виде двух разделов (Обсуждение результатов и Экспериментальная часть), заключение и список цитируемой литературы, оформленный в соответствии с требованиями ВАКа.

Литературный обзор состоит из трех неравноценных и малосвязанных между собой частей. В наибольшей по размеру части (62 страницы) обобщены данные по зависимости величины сродства к аденозиновым рецепторам от структуры триазолопиримидинов, триазолотриазинов и родственных трициклических азотсодержащих гетероциклов. На основании анализа приведенной информации автором сделаны ряд заключений о значимости тех или иных структурных фрагментов рассматриваемых

лигандов для проявления ингибиторных свойств. Во второй по размеру части литературного обзора (10 страниц) обсуждаются условия проведения реакции хлордезоксигенирования разнообразных азолопиримидонов, особое внимание уделено влиянию природы и расположения заместителей в азолопиримидонах на протекание процесса, а также возможности использования различных аминов для ускорения реакции. И, наконец, в третьей части обзора, которая уложилась в одну страницу, рассмотрены подходы к синтезу азолопуринов (один опубликованный и два – предложенных авторами). В целом, литературный обзор оставляет двойственное впечатление. С одной стороны, все его части, безусловно, важны и полезны для диссертационной работы. Однако, с другой стороны, в первой его части приведено слишком много трудноанализируемой и отвлекающей внимание информации, и, на мой взгляд, в ней вполне можно было обойтись обсуждением ключевых структурных фрагментов, влияющих на сродство к аденозиновым рецепторам, а таблицы с исчерпывающими данными привести, например, в виде приложения. Вторую (после сокращения) и третью части можно было бы перенести в раздел Обсуждение результатов в соответствующие места в качестве литературной справки.

Собственные исследования начались с поиска подходов к синтезу триазолопуринов на основе триазолопиримидинов. Несмотря на многочисленные синтетические трудности, связанные с протеканием нежелательных процессов, недостаточной растворимостью исходных веществ в растворах реагентов и т.д., К. В. Саватееву удалось найти последовательность превращений, позволяющую получить большой набор целевых продуктов с приемлемыми выходами. С использование найденной синтетической методологией автором разработаны и успешно осуществлены синтезы наборов уникальных гетероциклических соединений, включая 5-алкиламино-6-нитротиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-оны, 5-алкилтиадиазоло[3,2-*a*]пурин-8-оны и 5-метил-6-нитро-7-алкиламинотетразоло[1,5-*a*]пиримидины. Строение полученных соединений

однозначно доказано с использованием современных физических методов исследования и подтверждено данными рентгеноструктурного анализа для представителей всех ключевых типов гетероциклических структур. Полученные вещества являются перспективными для изучения их биологической активности, что и было наглядно продемонстрировано в части «Биологическая активность синтезированных гетероциклов».

Базируясь на литературных данных о способности близких по структуре соединений проявлять свойства антагонистов A_{2A} аденозиновых рецепторов, был проведен виртуальный докинг некоторых полученных соединений с этим рецептором. По результатам докинга было предположено, что синтезированные автором триазолопиримидины могут связываться с A_{2A} рецептором с умеренной афинностью. Косвенным доказательством этого является способность некоторых протестированных веществ значительно увеличивать выживаемость мышей с септическим шоком, что может объясняться антагонизмом к A_{2A} рецепторам.

Изучение противодиабетической активности производных нитротриазолопиримидина на ряде релевантных моделей показало, что протестированные соединения являются слабыми ингибиторами фермента DPP4. В то же время, соединение **4g** полностью ингибировало фермент GP в дозе 100 мкМ, а соединение **4f** оказалось эффективно против фермента α-глюкозидазы с IC_{50} 96 мкМ, превысив активность акарбозы (препарат сравнения). Эти результаты показывают перспективность поиска новых противодиабетических агентов среди гетероциклических соединений этого структурного типа.

Важная часть работы посвящена оптимизации метода синтеза моногидрата 5-метил-6-нитро-7-оксо-1,2,4-триазоло[1,5-а]пиримидинид L-аргинина (Триазида), проявляющего высокую активность против вируса гриппа. Следует отметить, что разработка технологичного, масштабируемого, воспроизводимого и экономичного метода синтеза сложных органических соединений является, как правило, нетривиальной

задачей, и тот факт, что автор успешно справился с этой задачей, является безусловным плюсом, как ему, так и представленной работе.

Экспериментальная часть написана в традиционной форме. Наряду с подробными методиками, приведены данные элементного анализа и полные спектральные характеристики рассматриваемых соединений, полученные с использованием современного спектрального инструментария, причем отнесение сигналов облегчает нарисованная структурная формула. Эти данные подтверждают достоверность полученных результатов.

В заключении автор формулирует наиболее важные результаты, которые достоверны, логично обоснованы и полностью отражают содержание диссертации.

Таким образом, в диссертационной работе К. В. Саватеева разработаны синтетические подходы и успешно получены серии новых гетероциклических соединений – производных нитроазолопиримидинов. Выявлены факторы, оказывающие влияние на направление исследуемых превращений и выход получаемых продуктов. Изучение биологической активности ряда полученных веществ продемонстрировало высокую перспективность поиска новых антисептических и противодиабетических агентов среди этих типов соединений. Для противовирусного препарата Триазид разработан эффективный метод его получения в мультиграммовых количествах. Практическая значимость этой работы подтверждается и наличием патента РФ.

Диссертация хорошо написана, легко читается, в ней присутствует небольшое количество опечаток (за исключением стр. 132). Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации.

При прочтении диссертации и автореферата у меня возник ряд вопросов и замечаний:

1. Не очень удачным представляется термин «внедрение». Во-первых, если уже хотели использовать именно его, нужно было писать что-нибудь типа «внедрение в практику». Во вторых, автор делал вполне

конкретную работу в рамках «внедрения» и представленной диссертации, а именно, разработку и оптимизацию метода синтеза соединения-лидера, поэтому так и следовало эту задачу формулировать.

2. Было бы удобней, если бы в Экспериментальной части выходы были приведены не только в процентах, но и граммах. Для соединений **5c** и **5d** отсутствуют данные элементного анализа. Для соединения **15h** допущена ошибка в брутто-формуле.
3. Не совсем единообразно приведена библиография в списке литературы. Так, до ссылки 42 номер тома приводился без какого-либо префикса, затем писали «vol.», а со ссылки 79 – «V.». Инициалы авторов приводятся то до фамилии, то после неё.
4. В работе есть ряд неточностей и технических недочетов. Так, в литературном обзоре в Табл. 23 и 34 не указана размерность приведенных данных. На стр. 48 написано, что гетероцикл L531 содержит элемент леводопы, тогда как на самом деле он содержит фрагмент дофамина. Соединения **L802** и **L808**, а также **L803** и **L 809**, попарно совпадают. На схеме 49 вместо номера соединения **5f** должен быть номер **6f**.

Все приведенные выше замечания носят технический характер и не затрагивают существа работы. В итоге, диссертация К. В. Саватеева представляет собой завершенную научно-исследовательскую работу на актуальную тему, выполненную на высоком научно-методическом уровне, с привлечением современных инструментальных методов исследования, обладающую высокой теоретической и практической значимостью. Автореферат и публикации по теме исследования (2 статьи в научных журналах, рекомендованных ВАК, патент РФ и 6 тезисов докладов в сборниках трудов конференций различного уровня) в полной мере отражают содержание диссертации.

Таким образом, диссертационная работа К. В. Саватеева «Синтез, строение, свойства и биологическая активность нитроазолопиримидинов» по тематике, методам и объектам исследования соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия. По всем необходимым параметрам, включая актуальность, научную новизну и практическую значимость полученных результатов, указанное исследование полностью соответствует требованиям Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, в ред. от 21.04.2016 г., п. 9), поскольку представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение новой практически важной задачи, имеющей существенное значение для развития органической химии и смежных областей науки, а её автор, Саватеев Константин Валерьевич, безусловно, заслуживает присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Главный научный сотрудник
Лаборатории физиологически активных веществ
Новосибирского института органической химии
Сибирского отделения Российской академии наук,
д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

27.02.2017

Адрес: Новосибирский институт органической химии СО РАН, 630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, 9.
E-mail: volcho@nioch.nsc.ru; тел. +7 (383) 3308870

Подпись д.х.н. Волчо Константина Петровича удостоверяю:
Ученый секретарь НИОХ СО РАН,
к.х.н. Роман Андреевич Бредихин