

## Отзыв

официального оппонента на диссертационную работу Филатова Вадима Евгеньевича «Спиро- и диспиро-индолинон- $\beta$ -лактамы: синтез и исследование биологической активности», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Представленная диссертационная работа Филатова Вадима Евгеньевича посвящена дизайну новых ингибиторов онкобелка MDM2, содержащих фрагменты спиро- и диспиро-индолинон- $\beta$ -лактама, а также разработке методов их диастереоселективного синтеза и оценке фармакологической активности в качестве потенциальных противоопухолевых и антибактериальных агентов.

Азотсодержащие гетероциклические структуры находят широкое применение в различных областях фармакологии и медицинской химии. К числу таких практически значимых гетероциклов относятся индолиноны, которые обладают широким спектром фармакологической активности, в том числе, антипролиферативной, антибактериальной, противовоспалительной и т.д. Тонкая настройка заместителей при индолиноновом каркасе представляет собой весьма серьезную задачу с точки зрения синтетической органической химии для выхода к фармакологически активным гетероциклическим структурам, обладающим улучшенным фармакологическим профилем. С другой стороны, гетероциклические соединения другого класса – производные  $\beta$ -лактамов, зарекомендовали себя в качестве мощных антибактериальных агентов широкого спектра действия. Логично предположить, что объединение двух таких привилегированных структурных блоков, как индолинон и  $\beta$ -лактама, в одной молекуле будет способствовать оптимизации фармакологического профиля гибридных соединений. Поэтому высокая **актуальность** данной

работы, посвященной разработке методов синтеза спиро- и диспироиндолинон- $\beta$ -лактамов, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа изложена на 173 страницах машинописного текста, построена традиционным образом, включает 77 схем, 28 рисунков, 23 таблицы и состоит из шести разделов: введения, обзора литературы на тему «Белок-белковое взаимодействие p53-MDM2 как мишень противоопухолевой терапии. Синтез и противоопухолевые свойства спироиндолин-2-онов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, насчитывающего 213 наименований.

**Литературный обзор** (42 стр.) написан обстоятельно и подробно, содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. В обзоре в полной мере обобщены имеющиеся литературные данные по различным типам ингибиторов онкобелка MDM2 среди гетероциклических соединений. Кроме того, в литературном обзоре достаточно подробно рассмотрены методы синтеза спироиндолинонов, как одного из наиболее перспективных фармакологически активных подклассов гетероциклических соединений, обладающих способностью ингибировать гиперэкспрессию клеточного белка MDM2, а также обобщена стереохимия кетен-иминового циклоприсоединения по Штаудингеру, приводящего к формированию фрагмента  $\beta$ -лактама.

В **обсуждении результатов** подробно представлены все этапы диссертационного исследования. Стоит отметить сознательность диссертанта в выборе объектов исследования: на первом этапе диссертантом было осуществлено компьютерное моделирование и молекулярный докинг потенциальных ингибиторов в сайт связывания белка MDM2, что позволило подобрать оптимальные структуры синтезируемых соединений. Далее диссертантом были успешно разработаны методы синтеза целевых спиро- и диспирочлененных

гетероциклических структур, объединяющих фрагменты индолинона и β-лактама. Отдельно хочется подчеркнуть упорство диссертанта в обеспечении диастереонаправленности ряда разработанных синтетических методов с целью получения фармакологически ориентированных гетероциклических структур. Кроме того, в работе представлены экспериментальные данные по определению антибактериальной и противоопухолевой активности синтезированных автором соединений, что, несомненно, является еще одним достоинством работы.

**В экспериментальной части** приведены данные об объектах и методах исследования, методики синтеза исходных изатиниминов и целевых спиро- и диспиросочлененных производных оксиндола, физико-химические и спектральные данные полученных соединений.

**Научная и практическая значимость** диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических структур, в результате чего были получены обширные библиотеки ранее неизвестных гетероциклических соединений. Важным достоинством работы является стереонаправленность синтеза спиросочлененных производных оксиндола и определение их противоопухолевой и антибактериальной активности.

**Достоверность** полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ), которые были использованы диссертантом при выполнении работы.

По материалам диссертационной работы опубликовано 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Результаты работы также

были апробированы на 7 российских и международных научных конференциях.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

**По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:**

1. В работе не представлены обоснования по выбору фенокси-фенил- и дифенилспиро- $\beta$ -лактамов в качестве фармакологически ориентированных структур, выбранных для компьютерного моделирования. Почему не проводилось моделирования для алкил- или гетарилзамещенных структур?

2. При разработке трех методов конструирования спиро- $\beta$ -лактамов автором в первом методе использовался триэтиламин, а в двух других – диизопропилэтиламин. Чем вызван такой выбор оснований? Возможно ли, что более высокие выходы *cis*-продуктов в методах 2 и 3 вызваны дополнительным влиянием диизопропилэтиламина?

3. Выводы №4 и №6, посвященные обобщению результатов по цитотоксичности исследуемых соединений, следовало бы объединить в один.

4. Ряд замечаний технического характера по экспериментальной части:

- Данные масс-спектрометрии высокого разрешения для соединений, содержащих атомы хлора или брома, приведены без указания изотопов галогенов, также в этих случаях приведен только один сигнал молекулярного иона.

- В ряде экспериментальных методик и при указании выходов целевых соединений массы указаны в тысячах миллиграммов (1222 мг, 1816 мг и т.д.).

- Все представленные в работе промежуточные арилазиды являются описанными соединениями. Насколько целесообразно приводить их спектральные данные в экспериментальной части?

5. Для представленных данных по антибактериальной активности синтезированных соединений отсутствуют указания на препараты сравнения, использованные в работе.

Вышеприведенные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования.

**Заключение по диссертационной работе.** Резюмируя вышесказанное, можно утверждать, что Филатовым В.Е. выполнено оригинальное научное исследование в области химии спиро- и диспироиндолинон- $\beta$ -лактамов. Оно представляет интерес для исследователей, работающих в междисциплинарных направлениях на стыке органической и медицинской химии, а также способствует развитию арсенала доступных фармакологически активных соединений, обладающих выраженным противоопухолевым и антибактериальным действием.

Диссертация представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, содержащее решение актуальной и имеющей существенное значение для развития органической химии задачи по разработке методов стереонаправленного синтеза спиро- и диспироиндолинон- $\beta$ -лактамов с дальнейшим определением их фармакологической активности. По актуальности поставленной задачи, научной новизне, достоверности, теоретической и практической значимости, степени обоснованности выводов, объёму выполненных исследований диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых

степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а также оформлена согласно приложениям № 5, 6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Таким образом, соискатель Филатов Вадим Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Доктор химических наук

заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ФГБУН  
«Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН»

Ферштат Леонид Леонидович

«\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Специальность, по которой официальным оппонентом  
защищена диссертация: 02.00.03 «Органическая химия»

Адрес места работы:

119991, Москва, Ленинский проспект, дом 47.

Тел.: +7(963)-601-12-82, e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Л.Л. Ферштата удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУН Институт органической  
химии им. Н.Д. Зелинского РАН, к.х.н.

И.К. Коршевец