

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.7(МГУ.02.06)  
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**

Решение диссертационного совета от 25.11.2022 г. №5.

О присуждении Садовникову Кириллу Сергеевичу, гражданину России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые производные изоксазола с потенциальной биологической активностью и флуоресцентными свойствами» по специальностям 1.4.16. «Медицинская химия», 1.4.3. «Органическая химия» принята к защите диссертационным советом 14.10.2022, протокол №3.

Соискатель Садовников Кирилл Сергеевич 1993 года рождения, в 2018 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», в 2022 г завершил обучение по программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Соискатель работает ведущим инженером кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова».

Научные руководители: доктор химических наук, Аверина Елена Борисовна, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» и кандидат химических наук Василенко Дмитрий Алексеевич, ассистент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова»

Официальные оппоненты:

1. Белоглазкина Елена Кимовна - доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», химический факультет, профессор кафедры органической химии;
2. Брель Валерий Кузьмич - доктор химических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», заведующий лабораторией фосфорорганических соединений № 112;
3. Сухоруков Алексей Юрьевич - доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук», заведующий лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№ 9)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 16 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 13 работ, из них 6 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальностям 1.4.16. «Медицинская химия», 1.4.3. «Органическая химия». Наиболее значимые из них:

Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Gracheva Y.A., Zefirov N.A., Radchenko E.V., Palyulin V.A., Grishin Y.K., Vasilichin V.A., Shtil A.A., Shevtsov P.N., Shevtsova E.F., Kuznetsova T.S., Kuznetsov S.A., Bunev A.S., Zefirova O.N., Milaeva E.R., Averina E.B. Novel substituted 5-methyl-4-acylaminoisoxazoles as antimetabolic agents: Evaluation of selectivity to LNCaP cancer cells // Archiv der Pharmazie, 2022, 355, e2100425 (<https://doi.org/10.1002/ardp.202100425>, IF = 4.613 (WOS, 2021)).

Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Karlov D.S., Radchenko E.V., Grishin Y.K., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Zamoyski V.L., Grigoriev V.V., Palyulin V.A., Averina E.B. A Facile Approach to Bis(isoxazoles), Promising Ligands of the AMPA Receptor // Molecules, 2021, 26, 6411 (<https://doi.org/10.3390/molecules26216411>, IF = 4.411 (WOS, 2021)).

Vasilenko D.A., Dronov S.E., Parfiryev D.U., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Grishin Y.K., Rybakov V.B., Kuznetsova T.S., Averina E.B. 5-Nitroisoxazoles in SNAr reactions: access to polysubstituted isoxazole derivatives // *Organic and Biomolecular Chemistry*, 2021, 19, 6447–6454 (<https://doi.org/10.1039/D1OB00816A>) IF = 3.876 (WOS, 2021)).

Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Kurova A.V., Grishin Y.K., Kuznetsova T.S., Rybakov V.B., Volkova Y.A., Averina E.B. Synthesis of 4-Nitroisoxazoles via NO/NO<sub>2</sub> Mediated Heterocyclization of Aryl Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones // *Synthesis*, 2020, 52, 1398–1406 (<https://doi.org/10.1055/s-0039-1690053>, IF = 3.157 (WOS, 2020)).

Spiridonov V.V., Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Sedenkova K.N., Lukmanova A.R., Markova A.A., Shibaeva A.V., Bolshakova A.V., Karlov S.S., Averina E.B., Yaroslavov A.A. Synthesis and evaluation of the anticancer activity of the water-dispersible complexes of 4-acylaminoisoxazole derivative with biocompatible nanocontainers based on Ca<sup>2+</sup> (Mg<sup>2+</sup>) cross-linked alginate // *Mendeleev Communications*, 2022, 32, 591–593 (<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2022.09.007>, IF = 1.837 (WOS, 2021)).

Sadovnikov K.S., Vasilenko D.A., Sedenkova K.N., Rybakov V.B., Grishin Y.K., Alferova V.A., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Straightforward chemoselective 4-nitration of 5-aminoisoxazole // *Mendeleev Communications*, 2020, 30, 487–489 (<https://doi.org/10.1016/j.mencom.2020.07.027>, IF = 1.786 (WOS, 2020)).

На диссертацию и автореферат поступило 6 дополнительных отзывов, все положительные. Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью данных ученых в сфере медицинской и органической химии, а также имеющимися у них научными публикациями по теме диссертации и способностью определить научную и практическую значимость исследования

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решены актуальные задачи, имеющие значение для развития медицинской и органической химии, а именно:

1. С учетом данных компьютерного моделирования был получен 1,4-фениленди(метилен) бис(5-аминоизоксазол-3-карбоксилат), который оказался эффективным положительным модулятором АМРА рецептора с активностью в субнанолярном диапазоне концентраций и максимумом потенцирования 170% при 10–11 М.
  2. Разработан хемоселективный метод синтеза 3-EWG-5-амино-4-нитроизоксазолов на основе реакции нитрования 5-аминоизоксазолов под действием нитрата аммония в трифторуксусном ангидриде без использования защиты аминогруппы. Показано, что 4-нитро-5-аминоизоксазолы представляют интерес для разработки препаратов с антибактериальным действием. Найдено, что метиловый эфир 5-ацетамидо-4-нитроизоксазол-3-карбоновой кислоты проявляет антибактериальную активность, сопоставимую с известными стандартами.
  3. Найден новый реагент гетероциклизации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных (арил-/гетарил)винилкетонов – трет-бутилнитрит в смеси диоксан-вода, с использованием которого разработан препаративный метод синтеза 3-арил-/гетарил-4-нитроизоксазолов, позволяющий получать библиотеки соединений с высокими выходами в граммовых количествах.
  4. Разработан синтетический подход к изоксазолсодержащим флуорофорам двух структурных типов: 3-арил\гетарил-4-нитро-5-стирилизоксазолов и BF<sub>2</sub>-комплексов  $\beta$ -дикетонатов. Для больших серий новых флуорофоров проведено систематическое изучение фотофизических свойств и найдены основные закономерности зависимости спектральных параметров (квантовый выход, коэффициент экстинкции и др.) от структуры. Показано, что изоксазолсодержащие флуорофоры проявляют сольватохромизм, сенсорные свойства и противораковую активность.
  5. Проведен направленный синтез большой серии новых 3-арил-4-ациламино-5-метилизоксазолов в качестве ингибиторов полимеризации белка тубулина. Показано, что производные изоксазола, содержащие триметоксифенильный фрагмент в положении 3 гетероцикла проявляют цитотоксичность по отношению к различным опухолевым клеточным линиям в микромолярном и субмикромолярном диапазоне концентраций. Показано, что соединение-лидер – (3-метил-N-(5-метил-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)бензамид) проявляет цитотоксичность по отношению к андроген-чувствительной аденокарциноме простаты человека (линия LNCaP) и высокую селективность. Продемонстрирована возможность инкапсулирования 5-метил-4-ациламиноизоксазолов в полисахаридные мицеллы-«наноконтейнеры», что представляет интерес для таргетной доставки лекарственных препаратов и улучшения их токсикологического профиля.
- Полученные в диссертационной работе результаты имеют практическую значимость при создании соединений с ценными биологическими и фотофизическими свойствами.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1. 1,4-Фениленбис(метилен)бис(5-аминоизоксазол-3-карбоксилат) потенцирует каинат-индуцированные токи в широком диапазоне концентраций от  $10^{-12}$  до  $10^{-6}$  М с максимумом потенцирования 170% при  $10^{-11}$  М.
2. Эффективным подходом к синтезу 3-EWG-4-нитро-5-аминоизоксазолов является нитрование 3-EWG-5-аминоизоксазолов под действием нитрата аммония в трифторуксусном ангидриде. 3-EWG-4-нитро-5-аминоизоксазолы обладают антибактериальными свойствами.
3. Трет-бутилнитрит в смеси диоксан-вода является новым реагентом гетероциклизации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных (арил-/гетарил)винилкетон. В реакциях с участием этого реагента образуются 3-(арил-/гетарил)-4-нитроизоксазолы с высокими выходами в граммовых количествах.
4. 3-Арил/гетарил-4-нитро-5-стирилизоксазолы и BF<sub>2</sub>-комплексы изоксазолсодержащих  $\beta$ -дикетон являются флуорофорами нового структурного типа. Флуоресцентные свойства соединений зависят от электронной природы заместителей в изоксазольном цикле, ароматических кольцах и их расположения в молекуле. Изоксазолсодержащие флуорофоры проявляют сенсорные свойства по отношению к различным ионам металлов, сольватохромизм и умеренную противораковую активность.
5. 5-Метил-4-ациламиноизоксазолы являются ингибиторами полимеризации белка тубулина, а также действуют на другую неустановленную мишень. Соединение-лидер (3-метил-N-(5-метил-3-(3,4,5-триметоксифенил)изоксазол-4-ил)бензамид) проявляет цитотоксичность в субмикромольном диапазоне концентраций и характеризуется хорошим токсикологическим профилем. Инкапсулирование 5-метил-4-ациламиноизоксазолов в полисахаридные мицеллы-«наноконтейнеры» позволяет улучшить их физико-химические и биологические свойства.

На заседании 25.11.2022 года диссертационный совет принял решение присудить Садовникову Кириллу Сергеевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.16. «Медицинская химия» – 6 человек; по специальности 1.4.3. «Органическая химия» – 3 человека, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета (дополнительно введены на разовую защиту 3 человека), проголосовали: «за» – 22, «против» – 0, «недействительных бюллетеней» – 0.

Председатель совета,  
д.х.н., проф.

Караханов Э. А.

Ученый секретарь совета,  
к.х.н.

Лозинская Н. А.