

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Садовникова Кирилла Сергеевича «Новые производные изоксазола с потенциальной биологической активностью и флуоресцентными свойствами», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – медицинская химия и 1.4.3 - органическая химия.

Интерес к химии гетероциклических соединений объясняется их широким применением в различных областях и, в первую очередь, для конструирования биологически активных соединений. Среди гетероциклических производных, изоксазолы являются наиболее востребованными. К настоящему времени в литературе приведены данные о широком спектре биологической активности, выявленной для соединений, в составе которых присутствует изоксазольный гетероцикл. Это эффективные антибактериальные, противораковые, противовирусные, противовоспалительные препараты. В связи с высокой потребностью в различных производных изоксазола, важным и актуальным остаётся совершенствование известных и развитие новых методологических подходов к созданию полифункциональных изоксазолов, и использование их для направленного конструирования эффективных лекарственных средств. Наибольший интерес вызывает синтез функционализированных изоксазолов, которые можно легко модифицировать по различным положениям. Поскольку целью диссертационной работы Садовникова К.С., являлась разработка удобных методов получения 4-нитроизоксазолов, и получение на их основе соединений с ампакинной, антимикробной и противораковой типами активности, **актуальность и важность выполненного исследования не вызывает сомнений.**

Диссертационная работа Садовникова К.С. включает все необходимые разделы: список сокращений, введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты и обсуждение, выводы и список цитируемой литературы. Работа изложена на 221 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Работа содержит 61 таблицу, 51 рисунок и 78 схем. Список литературы включает 254 ссылки.

Во введении автор убедительно обосновал актуальность темы диссертации и степень ее разработанности, сформулировал цель исследования и вытекающие из

нее решаемые задачи, и описал личный вклад в полученные результаты. Научная новизна диссертационной работы, заключающаяся в разработке синтетических подход к 4-нитроизоксазолам, и производным на их основе, подтверждена научными статьями в авторитетных международных изданиях.

В обзоре литературы автор приводит анализ работ последних 10-15 лет, посвященных синтезу производных изоксазолов и изучению противораковой активности. Особо хочется отметить подход к изложению литературных данных. Автор не стал приводить многочисленные данные по противораковой активности производных изоксазола, а разделил массив литературы по молекулярным мишеням, ингибиторами которых являются производные изоксазола, это: белок тубулин; белок теплового шока (Hsp90); различные ферментативные белки, а также некоторые менее изученные мишени. При изложении литературных источников, автор продемонстрировал хорошее владение не только химическими методами модификации изоксазолов, но и понимание их воздействия на биологические объекты. В целом, обзор литературы в работе Садовникова К.С. проведен на высоком уровне и дает адекватное представление об объектах исследования и состоянии соответствующей научной области. Рассмотрено значительное число публикаций, включая результаты исследований последних лет. Материал хорошо структурирован и иллюстрирован, изложен четко и помогает детально ознакомиться с основными направлениями в области химии производных изоксазолов.

Обсуждение полученных результатов изложено чётким, понятным языком и структурировано в виде отдельных разделов. В первой части работы описано получение серии бис(5-нитро\аминоизоксазолов) на основе реакции гетероциклизации электрофильных алкенов под действием тетранитрометана. Последующее экспериментальное тестирование бис(аминоизоксазола) подтвердило высокую их активность в субнанолярном диапазоне концентраций. Второй раздел посвящен разработке методов синтеза 5-амино-4-нитроизоксазолов и биологическому скринингу. Исследования антибактериальных и противогрибковых свойств позволили выявить соединения с активностями, сравнимыми с известными антибиотиками и противогрибковыми препаратами. Третья часть обсуждения результатов связана с поиском нового реагента гетероциклизации арил/гетарилзамещенных α,β -ненасыщенных кетонов. Автором предложен

оригинальный подход реализации реакции гетероциклизации с использованием трет-бутилнитрита, что существенно упростило проведение реакции. Общий характер разработанного метода подтверждается большим числом полученных 4-нитроизоксазолов с различными заместителями в положениях 3 и 5 изоксазольного кольца. В четвертом разделе автор демонстрирует возможность использования синтезированных на предыдущем этапе 3-арил\гетарилзамещенных 5-метил-4-нитроизоксазолов для получения 5-стирилизоксазолов с флуоресцентными свойствами. Была получена большая серия соединений с различными заместителями в положении 3 изоксазольного цикла. В заключительном разделе приводятся данные по синтезу и изучению антимиотической активности серии 3-арил-5-метил-4-ациламиноизоксазолов, полученных с использованием разработанного автором оригинального метода синтеза 3-арил-4-нитроизоксазолов. Следует отметить, что автором были синтезированы соединения с высокой цитотоксичностью и заметной селективностью по отношению к раковым клеткам. Продемонстрирована возможность инкапсулирования 5-метил-4-ациламиноизоксазолов в полисахаридные мицеллы-«наноконтейнеры», что представляет интерес для таргетной доставки лекарственных препаратов и улучшения их токсикологического профиля.

В разделе экспериментальная часть, приведены необходимые данные подтверждающие строение полученных соединений. **Достоверность** полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием современных спектральных методов анализа (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, в том числе, с применением двумерных методик, масс-спектрометрии). Брутто-формулы новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения, кроме того, для некоторых ключевых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

К наиболее важным, результатам диссертационной работы можно отнести:

-автором найден новый положительный модулятор АМРА рецептора ряда изоксазола с активностью в субнанолярном диапазоне концентраций;

-впервые предложен новый реагент гетероциклизации

арил/гетарилзамещенных α,β -ненасыщенных кетонов – *трет*-бутилнитрит в смеси диоксан-вода, с использованием которого разработан удобный препаративный метод синтеза 4-нитроизоксазолов

-разработан синтетический подход к новым изоксазолсодержащим флуорофорам.

- проведен направленный дизайн и синтез 4-ациламиноизоксазолов в качестве потенциальных лигандов белка тубулина. Выявлено соединение, действующее как на тубулин, так и на другую молекулярную мишень, и обладающее хорошим токсикологическим профилем *in vitro*.

Хочется особо отметить большой объем выполненной экспериментальной работы, выполненный на высоком современном уровне. Результаты исследования чётко и ясно изложены в диссертации и в автореферате. Выводы логично вытекающие из экспериментальных данных, полностью соответствуют целям и задачам исследования. Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнения. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 6 статьях в высоко рейтинговых зарубежных и российских журналах, а также в 7 тезисах докладов на российских и международных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Садовникова К.С. можно заявить, что **цель работы достигнута и все запланированные задачи выполнены**. Принципиальных замечаний относительно изложения материала и оформления диссертационной работы Садовникова К.С. нет.

В целом диссертационная работа Садовникова Кирилла Сергеевича представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу на актуальную тему. Работа соответствует паспорту заявленных специальностей 1.4.16 – «Медицинская химия», 1.4.3 – «Органическая химия». Результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым гетероциклам ряда изоксазола.

На основании проведенного анализа можно заключить, что диссертационная работа Садовникова К.С. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно,

соответствует требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к работе подобного рода. Кроме того, работа соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, оформлена согласно положениям №5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, а ее автор, **Садовников Кирилл Сергеевич** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16 – «Медицинская химия», 1.4.3 – «Органическая химия».

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

заведующий лабораторией фосфорорганических соединений № 112

Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук»

Брель Валерий Кузьмич

Почтовый адрес: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Телефон:

Адрес электронной почты

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук», Отдел элементоорганических соединений

10 ноября 2022 г