

**Заключение диссертационного совета МГУ.014.7**  
**по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук**  
Решение диссертационного совета от «12» апреля 2024 г. № 18

О присуждении **Иванову Владимиру Николаевичу**, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация **«Ингибиторы матриксных металлопротеиназ на основе производных 5-арлизатинов: синтез и изучение взаимосвязи структура-активность»** по специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки) принята к защите диссертационным советом 01 марта 2024 г., протокол № 16.

Соискатель **Иванов Владимир Николаевич** 1995 года рождения, в 2018 году окончил химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», в 2022 году окончил очную аспирантуру химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», в которой проходил обучение по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению «Химические науки» и направленности «Медицинская химия» с 01 октября 2018 г. по 30 сентября 2022 г.

Соискатель в настоящее время работает в должности научного сотрудника лаборатории молекулярной иммуногенетики (№33) Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, а также в должности младшего научного сотрудника кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по совместительству.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент **Куркин Александр Витальевич**, доцент кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

**Вацадзе Сергей Зурабович** - доктор химических наук, профессор, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук, лаборатория супрамолекулярной химии (№2), заведующий лабораторией;

**Шевцова Елена Феофановна** - доктор химических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Институт физиологически активных веществ (ИФАВ РАН), Отдел медицинской и биологической химии, главный научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией биомолекулярного скрининга;

**Вацуру Иван Михайлович** - кандидат химических наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет, ведущий научный сотрудник НИЛ гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа

дали **положительные отзывы** на диссертацию.

Соискатель имеет 8 опубликованных работ, в том числе **по теме** диссертации **3** работы, из них **3 статьи**, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.4.16. Медицинская химия (по химическим наукам):

1. M. Agamennone, D.S. Belov, A. Laghezza, **V.N. Ivanov**, A.M. Novoselov, I.A. Andreev, N.K. Ratmanova, A. Altieri, P. Tortorella, A.V. Kurkin. Fragment-Based Discovery of 5-Arylisatin-Based Inhibitors of Matrix Metalloproteinases 2 and 13 // *ChemMedChem*. – 2016. – V.11. – P. 1892 - 1898. **JIF (WoS) 2022 = 3.4, 0.44 п.л., доля вклада 50%.**

2. **V.N. Ivanov**, M. Agamennone, I.R. Iusupov, A. Laghezza, A.M. Novoselov, E.V. Manasova, A. Altieri, P. Tortorella, A.A. Shtil, A.V. Kurkin. Het(aryl)isatin to het(aryl)aminoindoline scaffold hopping: A route to selective inhibitors of matrix

metalloproteinases // *Arabian Journal of Chemistry*. – 2022. – V. 15. – P. 103492. **JIF (WoS) 2022 = 6.0, 1.69 п.л., доля вклада 50%.**

3. A. Gorodnova, **V.N. Ivanov**, A.V. Kurkin, A. Dmitrienko. Crystal structure of 5-(3-methoxyphenyl)indoline-2,3-dione // *Powder Diffraction*. – 2023. – V. 38, № 3. – P. 201 - 206. **SJR (Scopus) 2022 = 0.62 (Q2), 0.38 п.л., доля вклада 50%.**

На диссертацию и автореферат поступило **3** дополнительных отзыва, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в сфере медицинской химии, способностью определить научную и практическую значимость исследования, а также наличием публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по вопросам, близким к проблематике диссертации.

**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: разработка методов синтеза селективных ингибиторов матриксных металлопротеиназ (ММП), выявление и анализ соотношений структура – активность для синтезированных соединений, имеющих значение для развития медицинской химии, а именно:

- **осуществлен** направленный синтез библиотеки новых структур, состоящей из более чем 70-ти гетероциклических соединений разных классов;
- **определена** ингибиторная активность полученных молекул в отношении матриксных металлопротеиназ, **изучены** соотношения структура – активность для синтезированных соединений и выявлены основные структурные фрагменты, важные для обеспечения активности и селективности к различным изоформам фермента;
- **выявлены** соединения лидеры, имеющие потенциал дальнейшей модификации с целью увеличения активности и селективности;
- **получено** производное 5-(бензо[d][1,3]диоксол-5-ил)изатина, проявляющее цитотоксичность по отношению к клеткам рака толстого кишечника (НСТ 116) в наномолярном интервале концентраций;

- **разработаны** новые способы синтеза различных производных 5-арлизатина, а также спиро-производных 2-оксоиндола.

Результаты диссертационной работы могут найти применение в теоретических и практических учебных курсах, связанных с использованием молекулярного дизайна биологически активных органических соединений или их синтеза, а также могут быть рекомендованы к использованию в организациях, проводящих исследования в области органического синтеза и/или фармацевтической и медицинской химии, при разработке новых активных фармацевтических субстанций на основе производных изатина или 2-оксоиндола.

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) Синтез новых ингибиторов ММП, содержащих в своей структуре фрагменты 5-арил(гетарил)изатина, может быть успешно осуществлен с использованием реакций кросс-сочетания Сузуки и (или) Стилле, катализируемых комплексами палладия.

2) 5-Арил(гетарил)изатины могут быть использованы в качестве исходных молекул для химической модификации С3-положения и получения на их основе производных 5-арил-3-амино-2-оксоинолина.

3) Спиرو[индолин-3,3'-пирролидин]-2-оны могут быть получены в результате последовательности химических превращений, включающих в себя: ацилирование 4-арил-2-йоданилина хлорангидридом акриловой кислоты, алкилирование атома азота анилина, тандем реакций – реакция кросс-сочетания по Хеку и реакция [3+2]-циклоприсоединения, что приводит к образованию диастереомерных производных, содержащих спиросочлененные фрагменты пирролидина и оксоиндолинона.

4) Полученные данные по ингибиторной активности производных изатина демонстрируют эффективность производных 5-арлизатина и 5-арил-3-амино-2-оксоиндолина в качестве селективных ингибиторов ММП 2 и ММП 13, в сравнении с эффективностью по отношению к другим эндопептидазам семейства ММП.

5) Полученные данные анализа соотношения структура – активность

показывают увеличение цитотоксической активности при введении фрагмента бензо[d][1,3]диоксола в 5-е положение изатина, что может быть использовано при дальнейшей разработке активных фармацевтических субстанций.

На заседании 12 апреля 2024 года диссертационный совет принял решение присудить Иванову В.Н. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них докторов наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия – 6 человек, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» - 18, «против» - 0, недействительных бюллетеней - 1.

Председатель диссертационного совета МГУ.014.7,

д.х.н., профессор

подпись

Караханов Э.А.

Ученый секретарь диссертационного совета МГУ.014.7,

к.х.н.

подпись, печать

Синикова Н.А.

12 апреля 2024 года