

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Ефремова Александра Михайловича «Синтез и биологическая активность новых соединений на основе 2-оксиндольного скаффолда», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия

В современной офтальмофармакологии уже долгое время сохраняется дискомфортная ситуация: линейка гипотензивных средств, применяемых при глаукоме, не обеспечивает должного баланса между эффективностью и безопасностью. Пациенты сталкиваются с местными и системными нежелательными реакциями, а также с феноменом уменьшения терапевтического эффекта при длительном приеме лекарственных средств. На этом фоне поиск новых структур, основанных на эндогенных регуляторах офтальмотонуса (например, таких как мелатонин), представляет особый интерес. Однако прямое использование мелатонина ограничено его седативными свойствами и нестабильностью в светлое время суток. Таким образом, разработка стабильных, селективных и нетоксичных соединений, аналогичных по действию мелатонину, лежащая в фокусе диссертации, несомненно, является актуальной.

В диссертационном исследовании разработан экспресс-метод микроволновой активации для синтеза 3-гидрокси-2-оксиндолов, а также получены библиотеки 5-арилметиламино- и 5-сульфонамидных производных с высокими выходами. Синтезированные соединения протестированы на моделях глаукомы *in vivo*, причём ряд 5-арилметиламино-3-гидрокси-3-цианометил-2-оксиндолов снижает внутриглазное давление на 15–27% и не демонстрируют цитотоксичности. Для сульфонамидных производных дополнительно изучено ингибирование карбоангидразы II (до 99% для соединения **16e**) и подтверждена антиоксидантная активность. Установлено отсутствие прямой корреляции между гипотензивным эффектом и аффинностью к NQO2, что указывает на возможное наличие новой мишени для регуляции внутриглазного давления. Таким образом, созданы новые перспективные кандидаты для разработки антиглаукомных препаратов с улучшенным профилем мультинаправленного действия.

При ознакомлении с авторефератом диссертации возник ряд вопросов и замечаний:

1. Сравнение микроволновой и термической активации в синтезе 3-гидрокси-2-оксиндоллов (таблица 1). В тексте утверждается, что МВ-активация сокращает время реакции «без снижения выходов» (цитата из раздела про научную новизну), однако данные таблицы 1 этому противоречат: для **2a** (77% против 98%), **2c** (60% против 70%), **2d** (43% против 55%) и ряда других пар выходы при МВ-активации ниже либо сопоставимы с термической. Корректнее было бы говорить о компромиссе между временем и выходом, а не о безусловном преимуществе нового метода. Это замечание не умаляет преимуществ нового метода с точки зрения ускорения синтеза.

2. На странице 12 есть ключевая с точки зрения планирования работы фраза «Опираясь на структуры соединений-лидеров, мы пришли к выводу, что для увеличения гипотензивного эффекта 2-оксиндоллов необходимо наличие арильного фрагмента структуре соединения.» При этом в обсуждаемой таблице 3 только один арильный фрагмент – бензил. И при текущем представлении результатов довольно сложно сравнить активность молекул с бензилом относительно таких же молекул без бензила, так как не все активности для всех молекул были измерены. Для подтверждения данного вывода надо привести более явное сравнение активностей (например, сопоставив эффект от молекулы с бензилом с такой же молекулой, где вместо бензила находится водород или, например, алкил). Аналогично, нужно более явно описать основания для гипотезы о предпочтительном сочетании гидрокси и цианометильной групп в 3 положении оксиндольного кольца. В идеале, с расчетом той или иной статистики.

3. В таблице 3 не указано на каком объекте исследовали изменение внутриглазного давления. Если предположить, что в таблицах 3 и 10 использовался один и тот же объект (крысы), то почему так сильно отличается изменение ВГД для тимолола? 3% vs 4.67%. Наверное, условия разные, но их сложно понять из подписей к таблицам. Какая погрешность у методов изменения Δ ВГД? То есть, насколько значимо отличие Δ ВГД 5% и Δ ВГД 2%? Применимо ли здесь использование стандартного отклонения, какое оно здесь?

4. Что можно сказать про фотохимическую стабильность синтезированных молекул?

5. Можно ли как-то объяснить необходимость использования DIPEA вместо Et_3N для синтеза молекул **16**? Можно ли там использовать микроволновую активацию? Если сравнивать молекулы **15** и **1**, то, кажется, сульфоны **15** должны быть более активны. А в итоге они требуют более сильного основания, чем **1**.

Указанные выше вопросы и замечания не носят принципиального характера и не уменьшают общую значимость диссертационного исследования.

Ознакомление с авторефератом позволяет заключить, что диссертационная работа Ефремова А.М. представляет собой завершённое научное исследование, выполненное на высоком методическом уровне. Разработанные автором оригинальные синтетические стратегии конструирования новых биологически активных производных 2-оксиндола вносят существенный вклад в развитие медицинской химии и открывают перспективы для создания эффективных антиглаукомных средств.

Соискатель Ефремов Александр Михайлович **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Отзыв подготовил кандидат химических наук, старший научный сотрудник Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук», лаборатория Эффективного катализа № 103

Тел.: +7916 ; e-mail: oleafan@ineos.ac.ru

Адрес места работы: 119334, Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1.

Афанасьев Олег Ильич

25.05.2026

Подпись к.х.н. О.И. Афанасьева удостоверяю

Ученый секретарь ФГУП Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН к.х.н. _____ Гулакова Елена Николаевна