

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Вадима Евгеньевича Филатова
«Спиро- и диспиро-индолинон-β-лактамы: синтез и исследование биологической
активности», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3 - органическая химия.

Разработка новых противораковых препаратов, минимально повреждающих здоровые ткани, несомненно важной задача наших дней. Одним из перспективных современных путей решения этой задачи является, в свою очередь, поиск новых классов низкомолекулярных соединений — терапевтических агентов для таргетной противоопухолевой терапии.

Актуальность представленной работы обусловлена выбором в качестве основных объектов исследования моно- и диспиро-индолинон-β-лактамов, соединений, сходных по строению спироиндолин-2-онам — известным ингибиторам клеточного белка MDM2. Поиск эффективных ингибиторов этого клеточного белка является одним из актуальных направлений путей получения противоопухолевых агентов.

Научная новизна работы состоит в том, что в ходе неё был осуществлён дизайн и синтезирован широкий ряд ранее не описанных в литературе индолин-2-онов, спиросочленённых с β-лактамным кольцом, а также изучена цитотоксическая активность некоторых полученных соединений и обнаружена её зависимость от структуры соединений.

Несомненная **практическая значимость** работы состоит в разработке стереоселективных методов синтеза целевых цис-2,3-спирооксиндоло-β-лактамов с высокими выходами и предложении механизма реакций. Что было достигнуто автором путём перехода от классических условий реакции Штаудингера к одностадийной процедуре синтеза с подбором растворителя по полярности, температуры реакции и активирующих агентов. **Теоретическая значимость** состоит, в свою очередь, в предложении механизма реакции, объясняющего преимущественное образование цис-диастереомеров в подобранных условиях.

Положения, выносимые автором на защиту, достоверно доказаны физико-химическими методами: спектроскопией ЯМР, рентгеноструктурным анализом, хромато-масс-спектрометрией, а также исследованиями цитотоксической активности на

нескольких клеточных линиях и антибактериальной активности на гиперчувствительных к антибиотикам штаммах бактерий.

Актуальность данной работы подтверждается также наличием 11 публикаций по теме исследования, 4 из которых — статьи в высокорейтинговых рецензируемых научных журналах, индексируемых международными базами данных.

Тем не менее к автореферату можно предъявить несколько **замечаний**:

а) автором в качестве одной из групп объектов исследования указаны фенилуксусные кислоты, при этом 4-хлорфенилуксусная кислота, использованная в качестве прекурсора для синтеза примерно половины всех описанных в автореферате моноспиро-индолинон- β -лактамов, в пункте 2.2 не упомянута;

б) не указаны причины выбора исключительно галоген-содержащих группировок в качестве объёмных заместителей в мета-положении фенилуксусной кислоты;

в) в пункте 3.3.4 написано, что анализ цитотоксической активности проведён на двух клеточных линиях рака предстательной железы и двух клеточных линиях колоректального рака, соответственно, при этом, в таблице 10 представлены только результаты активности на линии колоректальной карциномы НСТ-116;

г) в том же пункте недостаточно подробно описаны причины выбора соединений **82a, 83a, 85a, 89a** и **90a** для исследований на цитотоксичность;

д) не указаны причины, по которым в пункте 3.4.5 цитотоксичность диспиро-оксиндоло- β -лактамов исследована на четырёх других клеточных линиях, не упомянутых в пункте 3.3.4;

е) также в пункте 3.4.5 в таблице 11 отсутствует сравнение цитотоксичности диспиро-оксиндоло- β -лактамов **110-115** с соединением-лидером **85a** из класса моноспиро-производных, при этом делается вывод, что введение второго спиросочления в β -лактамный цикл повышает цитотоксическую активность;

ж) в пункте 2.1 есть опечатка: написано, что серия соединений **47-52**, была получена алкилированием 3-азидофенола, в то время как соединения **51** и **52** — фенилуксусные кислоты, описанные в следующем пункте;

з) рисунок 2 (стр. 15) малоинформативен из-за своего небольшого размера.

Однако, указанные замечания не снижают общего высокого научного уровня, на котором было выполнено диссертационное исследование.

Представленные в автореферате материалы позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Спиро- и диспиро-индолинон-β-лактамы: синтез и исследование биологической активности» полностью соответствует всем требованиям и отвечает критериям, установленным в пп. 2.1-2.5 «Положения о присуждении учёных степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова» и предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор Вадим Евгеньевич Филатов несомненно заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 - органическая химия.

Старший научный сотрудник
лаборатории Физико-химические основы
хроматографии и хромато-масс-спектр
ИФХЭ РАН,
кандидат химических наук

_____ Миненкова И.В.