

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук **Иванова Владимира Николаевича** на тему:
«Ингибиторы матриксных металлопротеиназ на основе производных 5-арилизатинов: синтез и изучение взаимосвязи структура-активность»
по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Актуальность работы. Диссертационное исследование Иванова В.Н. посвящено созданию селективных ингибиторов матриксных металлопротеиназ с использованием общих стратегий медицинской химии, включающих математическое моделирование взаимодействий широкого спектра малых органических молекул с целевыми белковыми объектами, отбор структур, потенциально обладающих требуемой активностью, направленный синтез таких соединений, их предшественников и производных, исследование ингибирующей активности синтезированных органических соединений в отношении металлопротеиназ разных типов, выявление соединений-лидеров и внесение изменений в их структуры с целью увеличения ингибирующей активности или/и селективности.

Матриксные металлопротеиназы задействованы во многих физиологических процессах, и их повышенная секреция находится в прямой корреляции с развитием патологий, включая сердечно-сосудистые заболевания, заболевания опорно-двигательного аппарата и, прежде всего, различные онкологические заболевания. Металлопротеиназы разных типов участвуют в процессах канцерогенеза и метастазирования, оказывают влияние на инвазивность и подвижность опухолей, способствуют патологическим трансформациям окружающих опухоль тканей. В связи с этим, средства ингибирования матриксных металлопротеиназ чрезвычайно востребованы в современной медицине как для повышения качества жизни пациентов за счет купирования распространения и локализации патологий, так и при выработке новых стратегий лечения тяжелых, прежде всего онкологических, заболеваний.

Несмотря на это, к настоящему времени не известны синтетические ингибиторы матриксных металлопротеиназ, которые были бы одобрены в качестве лекарственных препаратов. Это обусловлено, в частности, сложностью обеспечения селективности ингибирования металлопротеиназ в ряду подобных металлсодержащих ферментов в целом при использовании низкомолекулярных соединений, которые способны хелатировать ионы цинка и других переходных металлов. В связи с этим, актуальность диссертационного исследования Иванова В.Н., направленного на поиск новых ингибиторов матриксных металлопротеиназ, механизм действия которых исключает неселективное хелатирование ионов переходных металлов и основан на взаимодействиях полифункциональных органических соединений со специфическими участками ингибируемых ферментов, не вызывает сомнений.

Научная новизна. В диссертационном исследовании Иванова В.Н. впервые проведен анализ данных молекулярного моделирования взаимодействий широкого ряда полифункциональных органических структур с целевыми белками, позволивший выявить перспективность использования производных изатина (в том числе, в качестве синтетических предшественников антраниловых кислот) и оксоиндолина, содержащих (гетеро)ароматические заместители в 5-положениях ароматического ядра, в качестве целевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ. На основе данных математического моделирования и результатов первичного скрининга биологической активности ряда структур, впервые осуществлен дизайн серии потенциальных ингибиторов матриксных металлопротеиназ (в большинстве случаев ранее не известных), которые затем были получены с использованием на ключевых стадиях синтезов реакций Сузуки, Стилле, Хека и [3+2]-циклоприсоединения. Для полученных соединений впервые проведен систематический анализ биологических характеристик, позволивший выявить или/и уточнить основные закономерности, определяющие взаимосвязи между структурами соединений и их активностью и селективностью в качестве ингибиторов матриксных металлопротеиназ. Среди исследованных соединений выявлены перспективные азотсодержащие гетероциклы, проявляющие высокие

активность и селективность при ингибировании металлопротеиназ ММП-2 и ММП-13 в микромолярных концентрациях. Кроме того, для ряда производных изатина, содержащих в структурах 1,2-метилendioксибензольный фрагмент, впервые показана цитотоксичность в отношении опухолевых клеток НСТ116.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационного исследования обусловлена большим объемом полученных в работе данных об активности полифункциональных производных изатина и оксоиндолина при ингибировании матриксных металлопротеиназ разных типов. Такие данные и их анализ способствуют более глубокому пониманию взаимосвязей между структурами соединений исследованных типов и их биологической активностью, что, в свою очередь, необходимо при дизайне высокоселективных и эффективных ингибиторов различных ферментов. Перспективным для развития последующих или/и аналогичных исследований в рамках медицинской химии представляются также полученные в работе данные о положительном влиянии химической модификации C(3)-положений 5-арилизатинов на селективность ингибирования ими металлопротеиназ ММП-2 и ММП-13.

Большой ценностью для дальнейшего расширения спектра доступных биологически активных производных изатина, несомненно, обладает разработанный в ходе исследования эффективный способ получения 5-трибутилстаннилизатина, что позволило осуществить синтезы ряда труднодоступных 5-(гет)арилизатинов с использованием реакции Стилле. Кроме того, при тщательной оптимизации условий проведения реакций, в ходе исследования разработан способ получения спироиндолинонов в многостадийных синтезах с использованием на ключевых стадиях тандема реакций кросс-сочетания по Хеку и [3+2]-циклоприсоединения. Доступность образующиеся в таких синтезах производных, содержащих спиросочлененные фрагменты пирролидина и пиразолидина и обладающих большой потенциальной биологической активностью, обуславливает возможность использования результатов диссертационного исследования Иванова В.Н.

далеко за пределами его целей и задач и, безусловно, будет способствовать развитию других направлений медицинской химии.

Общая структура работы. Диссертационная работа Иванова В.Н. изложена на 214 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы из 211 наименований.

Во Введении обоснованы актуальность темы исследования, сформулированы его цели и задачи, приведены сведения о научной новизне полученных в работе результатов и их теоретической и практической значимости.

Обзор литературы включает три раздела и содержит необходимые для понимания целей и задач работы сведения о типах, структурах и функциях матричных металлопротеиназ и их ингибиторов, а также хорошо систематизированные данные о различных способах получения изатинов и их производных.

Обсуждение результатов построено в соответствии с общей стратегией проведения исследований в рамках медицинской химии и содержит сведения об основных этапах выполненных работ, которые включают:

- математическое моделирование структур комплексов целевых белковых объектов с органическими молекулами с целью выявления групп соединений, способных проявлять требуемую биологическую активность;
- исследование различных синтетических подходов и получение отобранных структур;
- определение биологической активности полученных соединений и установление взаимосвязей между их структурами и свойствами;
- дизайн, с использованием полученных данных о взаимосвязях структур и свойств, соединений, обладающих увеличенными ингибирующими активностью или/и селективностью в отношении целевых ферментов;
- синтезы соединений с потенциально улучшенными характеристиками и исследование их биологической активности.

Необходимо отметить, что результаты исследований биологической активности синтезируемых соединений широко использованы и на более «мелких» этапах работы при выборе, например, конкретных заместителей, планируемых к введению в структуры соединений для придания им требуемых характеристик.

Результаты работы логично обсуждены на высоком научном уровне с привлечением данных современных физико-химических методов анализа строения органических соединений и сведений об их биологической активности, что **вполне обосновывает выбор положений, выносимых на защиту, новизну и достоверность научных выводов**, сформулированных в диссертации.

Экспериментальная часть содержит сведения о методиках анализа ингибирующей активности исследованных соединений в отношении целевых матриксных металлопротеиназ, методиках математического моделирования структур комплексов целевых белковых объектов с органическими молекулами и отбора планируемых к синтезу структур. Приведены исчерпывающие сведения о методиках синтеза органических соединений, для вновь полученных соединений приведены данные спектров ЯМР ^1H и ^{13}C и масс-спектров высокого разрешения, полностью подтверждающие их строение.

Выводы четко сформулированы и в полной мере отражают новизну полученных в работе научных результатов.

По материалам диссертационной работы опубликованы 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных.

Автореферат диссертации и публикации полностью отражают основное содержание выполненного исследования.

Замечания. Несмотря на то, что работа выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне, необходимо отметить следующее:

— текст работы содержит многочисленные опечатки, орфографические ошибки и стилистические неточности, затрудняющие чтение и восприятие изложенного материала;

- автореферат диссертации содержит излишние экспериментальные подробности проведенного исследования;
- в ходе дизайна планируемых к синтезу и исследованию соединений выбор структур аргументирован лишь «наработками нашей лаборатории» и «было решено» без ссылок на опубликованные работы;
- при синтезах 5-арилизатинов с использованием реакции Стилле в работе детально рассмотрены преимущества синтетического подхода, состоящего в использовании 5-трибутилстаннилизатина и арилгалогенидов, а не 5-иодизатина и арилстаннанов, который позволил получить широкий набор целевых производных; в то же время, в синтезах с использованием реакции Сузуки во всех случаях использован 5-иодизатин и различные арилборные кислоты, а преимущества и недостатки альтернативного размещения участвующих в реакциях кросс-сочетания функциональных групп в работе не обсуждены и не рассмотрены;
- для соединений, содержащих несколько асимметрических центров, использование двумерных корреляционных методик ЯМР могло бы позволить более надежно установить относительное пространственное расположение заместителей во всех случаях, наряду со спиро-производным, структура которого подтверждена данными РСА.

Указанные замечания не снижают степень научной значимости выполненного исследования и не влияют на достоверность и новизну полученных в его ходе результатов.

Заключение. Диссертация Иванова Владимира Николаевича является законченной научно-квалификационной работой, результаты которой способствуют развитию способов высокоэффективного и селективного ингибирования матричных металлопротеиназ при разработке средств терапии опасных патологий и, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии.

Диссертация «Ингибиторы матричных металлопротеиназ на основе производных 5-арилизатинов: синтез и изучение взаимосвязи структура-активность» Иванова Владимира Николаевича отвечает требованиям,

установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия (химические науки), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, и оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Иванов Владимир Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент:

кандидат химических наук,

ведущий научный сотрудник НИЛ гетероатомных соединений кафедры химии нефти и органического катализа Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Вацуру Иван Михайлович

подпись

Дата: 04.04.2024

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7(495)939-13-02, рабочий e-mail: vatsouro@petrol.chem.msu.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы: 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д.1, стр.3; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», Химический факультет; Тел. +7(495)939-13-02, e-mail: vatsouro@petrol.chem.msu.ru

Личную подпись Вацуру И.М.

ЗАВЕРЯЮ: подпись, печать

Зам. Нач.отдела делопроизводства

химического факультета МГУ Паланская В.В.