

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Черемных Кирилла Павловича

«Синтез гетероциклических производных природных и синтетических антранилатов на основе алкинонов, полученных в условиях металлокомплексного катализа», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

На основании представленного автореферата, диссертационное исследование можно охарактеризовать следующими положительными моментами:

1. Используемый в работе подход к дизайну и получению новых соединений с потенциальной биологической активностью, основанный на структурных модификациях известных терапевтических агентов и их производных, является современным и эффективным. В частности, в качестве базовых соединений используется лаппаконитин, вещество с установленными антиаритмическими свойствами, и его структурный фрагмент — N-ацетилантраниловая кислота.

2. В результате работы получены десятки новых производных лаппаконитина и ацетилантраниловой кислоты, в т.ч. содержащие фрагменты пиримидина и оксазола, которые характеризуются благоприятными фармакофорными свойствами для взаимодействий с различными биологическими системами и являются частью структуры многих известных лекарственных соединений.

3. Разработанные методы синтеза целевых соединений и полупродуктов являются эффективными, характеризуются высокими выходами и мягкими условиями проведения реакций. В работе широко используются сложные каталитические системы и современные подходы к генерации необходимых функциональных групп (например, адаптация метода получения

алкинилкетонів карбонілюванням-кросс-сочетанням с Pd-катализатором), что несомненно говорит о высоком уровне проведения экспериментальной работы. Идентифицированы структуры основных побочных продуктов проводимых реакций и их соотношение. Во многих случаях, проведена большая работа по оптимизации условий реакций. Особенности протекания синтетических экспериментов описаны детально. Большинство используемых методов с большой долей вероятности могут быть использованы для получения пиримидиновых и изоксазоловых производных других галоген-содержащих ароматических систем.

4. Для ряда соединений разработаны однореакторные схема синтеза. В частности, было показано, что C-5'-йодлаппаконитин может с высоким выходом превращаться в C-5'-пиримидинил производные путем последовательного введения в реакцию сначала фенилацетилена с гексакарбонилем молибдена, а затем гидрохлорида ацетамидина или карбоната гуанидина, без выделения промежуточного C-5'-этинил производного.

5. Для ряда полученных соединений проведено исследование анальгетической активности, а также цитотоксичности на трех опухолевых клеточных линиях. Предприняты попытки интерпретировать установленную высокую потивоопухолевую активность полученных производных N-ацетилантраниловой кислоты, как потенциальных ингибиторов протеинкиназ (в частности киназы CDK), методом молекулярного докинга.

6. Для изучения физико-химических свойств и установления структуры полученных соединений использовались современные физико-химические методы ЯМР-спектроскопии (в т.ч. двухмерные гомо- и гетероядерные эксперименты), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии.

7. Суть выполненных соискателем исследований нашла отражение в 8 печатных работах. Наиболее важные результаты опубликованы в международном журнале с высоким импакт-фактором. Замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

В качестве несущественного замечания к работе можно отметить отсутствие в автореферате количественных данных по цитостатической активности исследуемых соединений.

В продолжение представленной работы можно порекомендовать дальнейшие исследования С-5`-производных лаппаконитина в плане их антиаритмической активности, что соответствует терапевтическому профилю базового соединения. Для производных N-ацетилантраниловой кислоты может быть продолжена работа по их дальнейшей дериватизации, а также изучение потенциальной антикиназной активности этих соединений в отношении других онкозначимых протеинкиназ (Abl, Src, факторы роста и др.)

Выше сказанное позволяет сделать вывод, что диссертационная работа по своей актуальности, научной новизне и практическому значению полностью отвечает требованиям для диссертаций, представленных на соискание научной степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия, а соискатель, **Черемных Кирилл Павлович**, несомненно, заслуживает присуждения ему учёной степени кандидата химических наук.

Зам. начальника НПЦ «ХимФармСинтез»
по производству и развитию — начальник
производственного отдела

А. В. Фарина

Зам. директора по научной и
инновационной работе – начальник
НПЦ «ХимФармСинтез» Института
биоорганической химии НАН Беларуси,
доктор химических наук, член-корреспондент,
лауреат Государственной премии
Республики Беларусь по науке и технике



Е. Н. Калиниченко

ул. Академика В.Ф.Купревича, д.5, корп.2,
220141, г. Минск,
Республика Беларусь

Тел./факс: +375 (17) 267-87-61; E-mail: info@iboch.by