

Отзыв официального оппонента

на диссертационную работу Куранова Сергея Олеговича

«Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Самым распространенным хроническим заболеванием, наряду с артериальной гипертонией и ожирением, является сахарный диабет второго типа (СД2). Число лиц с нарушениями углеводного обмена и заболеваемость СД2 типа постоянно растет, что связано, прежде всего, с увеличением количества больных с ожирением и средней продолжительности жизни. В настоящее время во всем мире признана необходимость индивидуального подхода к лечению пациентов с нарушениями углеводного обмена; приоритетной задачей при этом считается достижение оптимального соотношения эффективности и безопасности терапии. В отсутствие достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий у пациентов с верифицированным СД2, а также у лиц с нарушенной гликемией натощак и/или нарушенной толерантностью к глюкозе, показано присоединение препаратов, влияющих на углеводный обмен. Современные пероральные препараты, используемые в терапии СД2, включают в себя сенситизаторы инсулина, секретогоги инсулина и ингибиторы α -глюкозидазы. Выбор и применение препаратов для лечения диабета основан на нескольких факторах, таких как состояние пациента, степень развития диабетического состояния и почти всегда имеет и преимущества, и недостатки, вызванные их побочным действием. Эти обстоятельства стимулируют развитие исследований по синтезу и изучению свойств новых эффективных и низкотоксичных гипогликемических соединений. Современные тенденции охватывают два основных направления поиска – разработка агентов в отношении уже установленных мишеней СД2 (такие препараты уже имеются на фармацевтическом рынке) и в отношении

новых биологических мишеней. К первой группе веществ относятся ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), и к настоящему времени выявлены фармакофорные части таких молекул. Ко второй группе веществ относятся агонисты рецептора на жирные кислоты (Free fatty acid receptor 1, FFA1r) – новой и перспективной мишени. Модификация потенциальных гипогликемических агентов - ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецептора FFA1 путем введения в их структуру фрагментов природных соединений в литературе до настоящего времени не была описана.

Учитывая вышесказанное, синтез новых биологически активных производных для терапии гипергликемического синдрома представляет важную и актуальную задачу органической и медицинской химии.

Целью настоящей работы являлся синтез новых соединений, обладающих гипогликемической активностью, потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1r на основе природных соединений.

Работа представлена в классическом стиле и состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, обсуждения полученных результатов, выводов и списка литературы, включающего 128 наименований. Текст диссертации изложен на 172 страницах, содержит 99 схем, 20 рисунков и 23 таблицы.

Детально структурированный и хорошо изложенный литературный обзор состоит из двух глав и посвящен обобщению литературных данных по подходам к синтезу производных фенилпропановой кислоты или ее аналогов в качестве основного фрагмента синтетических агонистов FFA1 (глава «Подходы к синтезу производных фенилпропановых кислот и их аналогов как агонистов рецептора FFA1») и анализу влияния структурного фрагмента фенилпропановой кислоты и ее аналогов на аффинность синтетических агонистов к рецептору FFA1 (глава «Анализ данных о биологической активности агонистов рецептора FFA1»). Нужно отметить, что соискатель является соавтором обзора “Химический подход к разработке эффективных противодиабетических препаратов” в журнале Успехи химии, С. 1313 – 1337

(2016), что говорит о его глубоком понимании разрабатываемой тематики исследований. Литературный обзор охватывает 66 литературных источников, опубликованных в основном после 2010 г. В нем отмечается, что фенилпропановая кислота и ее аналоги являются активно используемыми структурами для сборки молекул агонистов рецептора FFA1. Аффинность к рецептору падает при переходе к гомологам и гетероциклическим аналогам фенилпропановой кислоты. Перспективным для снижения действующей концентрации является введение дополнительных заместителей в β -положение алкильной цепи фенилпропановой кислоты, при этом их конфигурация очень важна. Отмечено, что подавляющее большинство из соединений с фрагментом β -замещенной фенилпропановой кислоты являются лишь частичными агонистами рецептора FFA1. Среди этой группы соединений только производные β -(циклопропил)фенилпропановой кислоты проявляют свой эффект в субмикромольном диапазоне концентраций и являются полными агонистами. Общая тенденция взаимосвязи «синтетические модификации фрагмента фенилпропановой кислоты - аффинность к рецептору FFA1» показывает, что снижение эффективной концентрации при замене фрагмента фенилпропановой кислоты в структуре агониста на аналогичный модифицированный фрагмент в большинстве случаев не достигает и порядка. Поэтому на начальных стадиях исследования рациональным является именно синтез агонистов рецептора FFA1 на основе немодифицированной фенилпропановой кислоты. Такой подход позволит выявить перспективные соединения для дальнейшей оптимизации структуры агониста. На основании имеющихся данных были выбраны направления для проведения собственных исследований.

Отметим, что небольшой анализ литературных данных по ингибиторам ДПП-4 приведен в Главе 3, включающей результаты собственных исследований.

В третьей главе «Синтез потенциальных ингибиторов ДПП-4» представлены результаты работы по синтезу потенциальных ингибиторов ДПП-

4, а также анализ результатов их биологической активности. Все коммерчески доступные ингибиторы ДПП-4 обратимо связываются с активным центром фермента, и их можно разделить на два класса: субстратподобные, содержащие фрагмент пролина, отвечающий за ковалентное связывание с ферментом, и несубстратподобные, в которых какой-то другой фрагмент нековалентно связывается с тем же активным сайтом фермента. Автором предложен подход к синтезу ингибиторов ДПП-4 на основе цианопирролидина, заключающийся в замене адамантанового фрагмента на фрагменты природного происхождения, данные о которых отсутствуют. При этом природные соединения являются неиссякаемым источником разнообразных и уникальных по структуре соединений, обладающих широким спектром фармакологической активности и представляющих практическую ценность, тем более что более половины существующих на рынке лекарств имеют природное происхождение. В этой главе автором проведены синтезы цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментом, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот, замещенных 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов и представлен анализ данных о биологической активности синтезированных соединений, об ингибировании ДПП-4 *in vitro* и гипогликемической активности синтезированных соединений *in vivo*. Таким образом, предложен подход к синтезу и осуществлён синтез потенциальных ингибиторов ДПП-4, цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов. Соединения, сочетающие в своей структуре цианопирролидиновый фрагмент с замещенными борнильными фрагментами, обладают способностью ингибировать ДПП-4 в тестах *in vitro*, а также проявляют гипогликемическую активность в глюкозотолерантном тесте на мышцах.

В главе 4 «Синтез потенциальных агонистов рецептора FFA1» обсуждены результаты по синтезу потенциальных агонистов рецептора FFA1 на основе фенилпропановой кислоты. Автором проведен синтез метил 3-(4-(4-

(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата и потенциальных агонистов рецептора FFA1 на его основе, анализ результатов биологической активности *in vitro* и *in vivo*. Для разработки подходов к модификации соединения-лидера осуществлена замена гетероатома, связывающего хвост с линкером, замена оксиметиленового фрагмента, связывающего фенилпропановую кислоту с ароматическим линкером, и замена хвостовой части молекулы на другой терпеновый фрагмент. Таким образом, разработан универсальный подход к синтезу скаффолдов на основе 3-(4-(феноксиметил)фенил)пропановой кислоты и 3-(4-(бензилокси)-фенил)пропановой кислоты, содержащих в своей структуре бромометиленовый, аминометиленовый фрагменты или альдегидную группу для дальнейшей модификации и синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1. Соединения на основе борниламина и цитизина с 3-(4-(бензилокси)фенил)пропановой кислотой являются полными агонистами FFA1, а также проявляют гипогликемический эффект в глюкозотолерантном тесте на крысах.

При выполнении работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции введения и удаления защитных групп, реакции конденсации, нуклеофильного замещения, восстановления, окисления, восстановительного аминирования и др. Были синтезированы как гибридные соединения, в которых связывание фармакофорных фрагментов производилось с использованием линкера, так и химерные соединения, в которые были образованы путем объединения нескольких фармакофоров в одну структуру при перекрывании общих фрагментов.

Экспериментальная часть диссертации содержит подробное описание всех экспериментов и детальные характеристики полученных соединений. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации, для установления структуры и чистоты химических соединений использовались современные физико-химические методы (ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопия, ИК, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ГХ-МС).

Научная новизна исследований заключается в том, что впервые проведён направленный синтез таргетных агентов гипогликемического действия, являющихся полусинтетическими производными природных соединений. По результатам биологических испытаний продемонстрирована эффективность предложенного подхода к синтезу новых гипогликемических агентов, заключающегося в замене объемных синтетических фрагментов в известных препаратах на объемные фрагменты природного происхождения. Практическая значимость исследований заключается в получении новых соединений ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов.

Выводы диссертации основываются на полученных результатах и сомнений не вызывают.

К диссертации и автореферату существенных замечаний не имеется. В качестве рекомендации автору можно было бы посоветовать объединить первые два раздела в один, так как они касаются синтеза и активности агонистов рецептора FFA1, в то же время представить больше литературных данных по современному состоянию в области синтеза и активности ингибиторов ДПП-4 даже путем выделения их в отдельную главу. Список сокращений для удобства прочтения лучше было бы разместить в начале диссертации, а не после выводов. В работе присутствует ряд опечаток, пунктуационных ошибок и стилистических неточностей. Тем не менее, эти недостатки не являются принципиальными, не снижают общего положительного впечатления от работы и не вызывают сомнений в достоверности полученных результатов и обоснованности выводов.

По материалам диссертации опубликовано 7 сообщений в виде тезисов докладов и 2 статьи в российском и международном научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования. Выводы

к работе соответствуют поставленной цели и решаемым задачам, подкреплены детальным описанием выполненных экспериментов.

Диссертационная работа Куранова Сергея Олеговича на тему «Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений», является законченной научно-исследовательской работой, выполненной автором на высоком научном уровне. Автореферат и публикации в полной мере отражают содержание диссертации, выводы обоснованы, подтверждены приведенными результатами исследования. Результаты работы представляют собой решение важной задачи в области органической химии, а именно целенаправленный синтез таргетных агентов с использованием природных соединений в отношении сахарного диабета второго типа. В целом, представленная работа по новизне, научной и практической значимости, объему и полученным результатам соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., а ее автор, Куранов Сергей Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Официальный оппонент

Казакова Оксана Борисовна

450054 г. Уфа, проспект Октября, д. 71. тел./факс (347)2356066. E-mail: obf@anrb.ru

Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук
доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник

Подпись О.Б. Казаковой “заверяю”
Ученый секретарь УФИХ УФИЦ РАН
д.х.н., проф.



Ф.А. Гималова

6 ноября 2019 г.