

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию 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.

Сахарный диабет 2-го типа является тяжелым заболеванием, сопровождающимся широким спектром осложнений, в первую очередь, связанных с гипергликемией. Несмотря на интенсивные исследования в данной области, задача создания эффективных препаратов, нормализующих уровень глюкозы в крови пациента, остается актуальной. Одним из относительно новых подходов является разработка препаратов-агонистов рецептора FFA1, отвечающего за секрецию инсулина в организме. Другим, более изученным, но не менее перспективным подходом к регулированию уровня сахара при сахарном диабете является ингибирование фермента ДПП-4. Данная диссертационная работа посвящена комплексному решению задач по созданию новых противодиабетических препаратов, действующих в одном из вышеуказанных направлений. В этой связи, актуальность диссертационной работы Куранова С.О. не вызывает сомнений.

Целью диссертационной работы Куранова С.О. является синтез новых соединений, обладающих гипогликемической активностью, потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1r на основе природных соединений.

Текст диссертации (включая приложения) изложен на 172 страницах машинописного текста, основной текст работы включает 168 страниц и содержит 23 таблицы, 99 схем и 20 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка сокращений и списка цитируемой литературы, включающего 128 наименований. Материалы диссертации изложены в виде 2 статей (все публикации в журналах из списка ВАК) и тезисов 7 докладов, сделанных на конференциях различного уровня.

Литературный обзор состоит из двух глав. В первой главе литературного обзора автором проанализированы и систематизированы имеющиеся в литературе данные о способах синтеза и модификации агонистов рецептора FFA1 на основе фенилпропановой кислоты и ее производных. Вторая глава литературного обзора

посвящена анализу имеющихся данных о связи структуры агонистов FFA1 с их биологической активностью. В данной главе подробно рассматривается влияние модификации отдельных фрагментов органических молекул на аффинность к вышеуказанному рецептору. Совокупность имеющихся данных позволила определить стратегию получения новых соединений с потенциальной биологической активностью, а также определить синтетические подходы к их получению.

Общая часть работы представлена во главах 3 и 4 диссертации.

Глава 3 посвящена синтезу новых потенциальных ингибиторов фермента ДПП-4. Исходя из литературных данных, автором было выбрано несколько типов соединений, обладающих потенциальной биологической активностью: соединения, содержащие фрагменты цианопирролидина и заместители на основе модифицированных природных соединений (камфоры и цитизина) или на основе (гет)арилпропеновых кислот, а также 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этилены с различными заместителями. Часть полученных соединений была протестирована на способность к ингибированию ДПП-4 *in vitro* и в глюкозотолерантном тесте на мышцах *in vivo*. В последнем случае можно заключить, что полученные соединения проявили активность, сравнимую с таковой для используемого в настоящее время препарата Вилдаглиптин.

Четвертая глава диссертации посвящена разработке методов синтеза новых потенциальных агонистов рецептора FFA1. Работа в данном направлении была разделена автором на несколько последовательных этапов. Сначала были синтезированы несколько производных фенилпропановой кислоты, содержащие различные природные заместители в своей структуре. Полученные соединения были протестированы *in vitro* на аффинность к рецептору FFA1 и в глюкозотолерантном тесте *in vivo*. Полученные результаты подтвердили предположение об эффективности модификации уже известных структур на основе фенилпропановой кислоты путем введения объемных природных заместителей для создания новых агонистов FFA1. Кроме того, на основе полученных данных было выбрано соединение-лидер, на котором были продолжены исследования по дальнейшей модификации структуры по нескольким направлениям. В результате было разработано несколько универсальных подходов к синтезу широкого круга соединений на основе фенилпропановой кислоты, являющихся потенциально

активными в отношении рецептора FFA1. К сожалению, биологическая активность полученных соединений на данный момент не была исследована, однако сами синтетические подходы к получению данного класса веществ представляют высокую научную и практическую ценность.

В экспериментальной части (глава 5) автором подробно описаны экспериментальные процедуры, подтверждающие данные, описанные в главах 3 и 4 диссертации, а также приведены спектральные характеристики, подтверждающие строение и чистоту полученных соединений.

Завершают диссертационную работу выводы и список цитированной литературы. Выводы полностью отражают результаты работы и их обоснованность не вызывает сомнения.

Практическая ценность диссертационной работы С.О. Куранова заключается в синтезе новых соединений ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов; разработке нового метода синтеза универсальных скаффолдов: этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокс)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокс)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, этил 3-(4-((4-формилфенокс)метил)фенил)пропаноата и 3-(4-(4-(бромометил)-бензилокс)фенил)пропаноата, содержащих терминальные бромметиленовую, аминометиленовую или альдегидную функциональные группы. Продемонстрированы возможности сочетания с этими скаффолдами различных природных соединений, имеющих amino-, гидрокси- или альдегидную группы.

К сожалению, несмотря на высокую научную ценность диссертационной работы и хороший стиль изложения материала, стоит отметить ряд недочетов при оформлении диссертации:

1) На схеме 31 (стр. 35) указаны синтетические стадии, пронумерованные латинскими буквами от a до k. Вместе с тем, в описании схемы приводятся синтетические стадии a-n. Самостоятельное соотнесение дополнительных синтетических стадий с нарисованной схемой создает определенные неудобства. Аналогичным образом на схеме 28 (стр. 33) не отмечены стадии e, f, i-k, на схеме

30 (стр. 34) – стадии а-с. На схеме 29 (стр. 33) не отмечены стадии с-d, а стадии а и b и вовсе отсутствуют, как на схеме, так и в описании.

2) В таблице 19 (стр. 81) приведены сноски ^{а, б}, которые, к сожалению, никак не прокомментированы и не описаны ни под таблицей, ни в тексте диссертации.

3) В ряде мест присутствует путаница с нумерацией соединений: так, на стр. 98, упоминается соединение нопол, имеющее номер и **57** и **62**, на стр. 100 упоминаются соединения **61а-в**, полученные из соединений **65а-в**. Очевидно, вместо **61** в данном случае имелся в виду номер **66**. Наиболее серьезные затруднения вызывает нестыковка нумерации в главе, посвященной определению биологической активности веществ. В разделе 3.4 (стр. 85) идет речь об исследовании биологической активности соединений **25-28** и **29а-д**. При этом далее в обсуждении результатов фигурируют соединения **24а-д**, и только отсутствие соединений с такими номерами в работе позволяет понять, что речь идет все-таки о свойствах соединений **29**. В разделе 3.4.2 речь идет об исследовании биологической активности соединений **25-28** и **29а-д**, и вместе с ними **24а-и**, и **32а-н**, а в дальнейшем в главе фигурируют соединения **24а-и**, **30а-н** и **34а-л**. При этом и на рисунках и в приложении к работе фигурируют данные для соединений **25-28** и **32а-н**, что, по всей видимости, и является истинным.

Также имеется некоторое количество опечаток.

Замечания по работе носят частный характер и не снижают ее научной ценности. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных методов исследований.

Автореферат и опубликованные работы исчерпывающе отражают содержание диссертации.

Представленная диссертация полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней и является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых методов синтеза соединений ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов, а также разработки новых

подходов к синтезу производных фенилпропановой кислоты, в том числе с природными заместителями.

На основании вышеизложенного считаю, что автор диссертации Куранов Сергей Олегович достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник Лаборатории каталитических процессов синтеза элементоорганических соединений Института катализа СО РАН, к.х.н.



Приходько Сергей Александрович

«12» ноября 2019 г.

Подпись Приходько С.А. удостоверяю:

И.о. Ученого секретаря ИК СО РАН, к.х.н.



Ведягин А.А.

ФГБУН Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук (Институт катализа им. Г.К. Борескова СО РАН, ИК СО РАН), пр. академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090, тел.: +7(383)330-82-69, факс: +7(383)330-80-56, эл. почта: spri@catalysis.ru