

УТВЕРЖДАЮ

И.о. проректора по научной и
исследовательской деятельности
Южного федерального университета
доктор химических наук

А.В.Метелица

2019 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего
образования «Южный федеральный университет»

о диссертационной работе Куранова Сергея Олеговича «Синтез ингибиторов
дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных
соединений», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – органическая химия.

Актуальность диссертационного исследования. Диссертационная работа С.О. Куранова посвящена одному из бурно развивающихся направлений современной органической химии: поиску новых синтетических фармсубстанций, в данном случае для лечения сахарного диабета 2 типа. Актуальность направления обусловлена тем, что мировая тенденция заболеваемости диабетом приобретает зловеющий характер эпидемии: по данным Всемирной организации здравоохранения количество заболевших в мире к 2030 г. превысит 350 млн. человек. При этом по официальным данным, в РФ сейчас насчитывается около 4,5 млн. больных сахарным диабетом. К 2030 году, по прогнозам Международной федерации диабета (IDF), заболеваемость в России вырастет в 1,5 раза. Ежегодно в нашей стране на борьбу с сахарным диабетом тратится около 570 млрд руб. Современные лекарственные средства для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) недостаточно эффективны и обладают существенными побочными эффектами. Это определяет необходимость создания новых, более совершенных препаратов для терапии СД2 и его осложнений.

Хорошо известна и общепризнана важная роль лекарств, действующим началом которых являются природные соединения или продукты их структурной модификации,

которые как сами, так и их метаболиты зачастую имеют хорошую биодоступность и низкую токсичность. В этой связи, диссертационная работа С. О. Куранова, посвященная синтезу структурных модификантов природных соединений, содержащих специфические для ингибиторов энзима ДПП-4 и агонистов рецептора FFA1r фармакофорные группы с целью получения возможных новых антидиабетиков с улучшенным фармакологическим профилем, представляется актуальной. Данная работа является ярким примером целенаправленного синтеза с задачей поиска новых перспективных биоактивных структур для создания новых лекарственных препаратов.

Научная новизна полученных автором результатов прежде всего заключается в том, что:

им впервые синтезированы сильные ингибиторы ДПП-4 нового типа, объединяющие в одной молекуле типичные для этого вида активности фармакофорные группы и фрагменты природных соединений борнильной, цитизиновой либо ресвератролоподобной структуры. Аналогичный подход был применен автором и для молекулярного дизайна агонистов рецептора FFA1r.

Для этого им предложены и реализованы оригинальные схемы синтеза целого ряда соединений двух типов.

Степень достоверности результатов. Результаты этой работы представляются высоко достоверными и не вызывают сомнений, поскольку они подтверждены корректно интерпретированными результатами анализа полученных соединений современными физико-химическими методами – ЯМР ^1H , ^{13}C и ИК спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, а также рентгеноструктурным анализом. Все сделанные предположения о биологической активности полученных соединений в отношении ДПП-4 и рецептора FFA1r подкреплены данными биологических испытаний полученных соединений.

Практическая значимость результатов состоит в демонстрации выраженной биологической активности синтезированных новых ингибиторов энзима ДПП-4 и агонистов рецептора жирных кислот FFA1r, представляющих собой гибридные структуры, построенные из специфического для каждого из видов активности фармакофора и остатка природного соединения каркасного типа (борнильного либо цитизинового) либо ресвератрольного типа. Для агонистов FFA1r это привело к выявлению структуры-лидера, содержащей борнильный структурный фрагмент, для которого далее была проведена работа по дополнительной структурной оптимизации с заменой борнильной части агонистов на сходные по структуре остатки периллового альдегида и миртеналя. Значимость работы для практики состоит в демонстрации перспективности предложенного нового подхода к молекулярному дизайну ингибиторов энзима ДПП-4 и агонистов рецептора жирных кислот FFA1r.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в прикладных и фундаментальных исследованиях по синтезу биологически активных структур и в учебных курсах «Методы синтеза лекарственных веществ» и «Основы фармакологии» в Южном федеральном университете, в курсах по медицинской химии в Приволжском федеральном и Новосибирском университетах, Санкт-Петербургском государственном технологическом университете и других образовательных учреждениях.

Структура и содержание работы. Диссертационная работа С.О. Куранова построена классическим способом и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 128 литературных источников. Работа изложена на 172 машинописных страницах, содержит 99 схем, 20 рисунков, 23 таблицы. Наряду с чисто синтетическими разделами в ней имеется также раздел с описанием и анализом данных тестирования биологической активности синтезированных соединений, что является ценным дополнением к синтетическим достижениям автора и важно для использования результатов в практике.

Литературный обзор работы (глава 1) посвящён анализу работ, посвященных синтезу потенциальных агонистов FFA1. Анализ литературы позволил С.О. Куранову оценить общие принципы построения агонистов FFA1 и наметить удобные подходы, позволяющие синтезировать гибридные структуры, объединяющие в своих молекулах остаток специфического фармакофора и природного соединения из числа отобранных автором. Эти подходы включают разработку способов синтеза специфических галогенметил- и фармакофорсодержащих скаффолдов, удобных для связывания с природными соединениями аминного типа. Достоинством такого подхода является то, что он может быть легко распространен и на различные другие природные соединения, содержащие аминогруппу или, скажем, подходящий для кватернизации реакционный центр.

В главе 2 автор приводит описание методологии получения данных о биологической активности агонистов рецептора FFA1. Проводится подробный анализ зависимости активности соединений от их структуры. Особо следует отметить наличие грамотно написанного заключения по результатам анализа литературных данных. Это позволило автору выявить закономерности и наметить перспективные соединения для синтеза.

Глава 3 посвящена синтезу потенциальных ингибиторов ДПП-4. Здесь сразу стоит отметить логичность синтетического подхода, основанного на замене каркасных фрагментов адамантана в известных препаратах-ингибиторах ДПП-4, на тоже имеющие каркасную структуру остатки бициклических структур камфоры и цитизина (раздел 3.1). В этой же главе (раздел 3.2) описан синтез серии из тринадцати ингибиторов ДПП-4, содержащих соединенные между собой фрагменты цианопирролидина и ресвератролоподобных структур.

Определено, что такие соединения в растворе существуют в виде смеси ротамеров, соотношение которых может варьироваться в зависимости от растворителя и природы заместителей.

Раздел 3.3 главы 3 описывает синтез замещенных 1-арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов. Такие соединения содержат трифторфенильный фрагмент известного препарата ситаглиптина и, в случае успеха, могли бы существенно снизить стоимость ингибитора ДПП-4 из-за применения более дешёвых реагентов и более простых методик. Авторы использовали два подхода к синтезу этих соединений, наиболее плодотворным из которых явилось применение реакции Хорнера-Вадсворда-Эммонса. В заключении к главе приведены результаты биологических испытаний полученных ингибиторов ДПП-4, как на самой биомишени, так и на лабораторных животных.

Глава 4 посвящена синтезу потенциальных агонистов рецептора FFA1. Автор исходит из структуры уже известных препаратов с такой активностью и моделирует синтез своих возможных агонистов. В результате работы были получены комбинированные структуры, содержащие фрагменты борниламина, цитизина и лиламина и фенилпропановой кислоты. Некоторые из полученных веществ показали наличие гипогликемической активности в экспериментах на лабораторных животных, а одно из них было выбрано в качестве соединения-лидера для дальнейшей модификации. В результате были получены новые соединения, потенциальные агонисты рецептора FFA1.

В целом работа диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, ценное с точки зрения имеющегося потенциала практической полезности.

В то же время она не лишена и некоторых недочетов, к числу которых относятся следующие:

1. В разделе «Степень достоверности результатов» следовало исключить неудачную фразу, в которой сказано, что достоверность «обеспечена тщательностью проведения эксперимента», поскольку даже самый тщательно выполненный эксперимент можно неверно интерпретировать, и достоверность будет нарушена.
2. В тексте диссертации многократно используется несколько неопределенный термин «объёмная структура», поскольку объем в общем-то в конечном итоге предполагает количественную характеристику. Полагаем, что лучше было употреблять другие термины, например, «каркасная структура», или, если уж использовать-таки понятие объема, «фрагмент, сходный по объёму с адамантаном» и т.д..
3. Неудачно написаны выводы 1,3,4. В них лишь перечисляются полученные автором результаты, пусть и несомненно важные, но не делается заключений из экспериментальных данных.

Отмеченные недочёты, впрочем, не затрагивают сути работы, её основных положений, не ставят под вопрос достоверность результатов, а имеют скорее характер пожеланий автору для учета в последующей работе, при формулировании вводных разделов и выводов. Они не могут повлиять на общую высокую оценку представленной работы, которая в целом производит весьма благоприятное впечатление. Автором проделано впечатляющее по объему и качеству выполненного эксперимента синтетическое исследование, отличающееся цельностью, чёткостью поставленных задач, научной значимостью полученных результатов и их нацеленностью на решение важных проблем современной медицины.

Работа, вне всякого сомнения, полностью соответствует заявленной специальности, представленные диссертация и автореферат написаны хорошим литературным языком, читаются с интересом. Автореферат и публикации полно и точно отражают основное содержание и выводы диссертационной работы. Все положения диссертации С.О. Куранова достаточно апробированы: докладывались и обсуждались на 7 российских и международных конференциях. По результатам работы опубликовано 2 научные статьи – 1 в журнале, рекомендованном ВАК и 1 – в авторитетном научном журнале, издающемся за рубежом.

По новизне и актуальности полученных результатов, уровню их обсуждения и практической значимости диссертационная работа «Синтез ингибиторов дипептидиллептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений» представляет собой законченное фундаментальное исследование, содержащее решение научной задачи, имеющей значение для развития химии природных и биоактивных соединений. Представленное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук «Положением о присуждении ученых степеней», утвержденным Правительством Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 г. N 723; от 21.04.2016 г. N 335; от 02.08.2016 г. N 748; от 29.05.2017 г. N 650; от 28.08.2017 г. N 1024 и от 01.10.2018 г. N 1168, а ее автор, Куранов Сергей Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Отзыв подготовлен заведующим лабораторией органического синтеза НИИ физической и органической химии Южного федерального университета доктором химических наук (02.00.03 – органическая химия) Морковником Анатолием Савельевичем ((344090, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки 194/2, тел.: +7(918)892-73-24, E-mail: asmork2@ipoc.rsu.ru).

Отзыв обсужден и утвержден на заседании междисциплинарного семинара лаборатории органического синтеза НИИ физической и органической химии Южного

федерального университета (ЮФУ), лаборатории критических флюидных технологий НИИФОХ ЮФУ и сотрудников кафедры химии природных и высокомолекулярных соединений ЮФУ. На заседании присутствовало 11 человек, протокол № 2/19 от «29» октября 2019 г.

Зав. лабораторией органического синтеза

НИИ физической и органической химии Южного федерального университета

главный научный сотрудник, доктор химических наук



Анатолий Савельевич Морковник

29.10.2019

