

Утверждаю:

Директор
государственного
учреждения науки Новосибирского
института органической химии им.
Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения
Российской академии наук



д.ф.м.н., профессор

Е.Г. Багрянская

«3» июля 2019 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУН НИОХ СО РАН) от «3» июля 2019 года.

Диссертация Куранова Сергея Олеговича «Синтез соединений с антидиабетической активностью» выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ) НИОХ СО РАН.

В период подготовки диссертации соискатель Куранов С.О. работал с 2015 г. в должности младшего научного сотрудника в ФГБУН НИОХ СО РАН в ЛФАВ. В 2015 году окончил Омский Государственный университет по специальности «химия». С 27 августа 2015 по настоящее время обучается в очной аспирантуре НИОХ СО РАН (приказ о зачислении № 459-к от 27 августа 2015 г.).

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2019 г. ФГБУН НИОХ СО РАН.

Научный руководитель – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна.

Тема диссертационной работы Куранова С.О. утверждена на заседании Учёного совета НИОХ СО РАН (протокол № 10 от 20 октября 2015 г.)

Отзыв рецензента к.х.н. Приходько Сергея Александровича на диссертационную работу – работа требует значительной переработки ,.

При обсуждении диссертационной работы на заседании семинара Отдела медицинской химии были заданы следующие вопросы:

д.б.н. Сорокина И.В.: Название работы является слишком общим.

Ответ: Название будет уточнено: Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений.

к.х.н. Суслов Е.В.: В чем заключается научная новизна вашей работы?

Ответ: В ходе работы мы активно занимались развитием химии природных соединений. Несмотря на то, что используемые нами методы являются классическими для органической химии, при проведении реакции с природными соединениями достаточно часто наблюдаются необычные результаты. Нами были разработаны методики для конъюгации природных соединений с известными фармакофорами и синтезированы серии новых соединений, содержащих фрагменты ациклических и моно- и бициклических монотерпеноидов и ряда других природных соединений.

д.х.н. Волчо К.П.: Сколько новых соединений было синтезировано?

Ответ: Было синтезировано более 50 новых соединений.

д.х.н. Волчо К.П.: Сохраняется ли стереохимия центра природного фрагмента с аминогруппой при взаимодействии с альдегидами?

Ответ: Поскольку асимметрический центр не задействован, его стереохимия сохраняется.

Кильметьев А.С.: Может быть стоит сперва провести реакцию фенилпропановой кислоты с монобромсилолом, а затем пробромировать полученные соединения?

Ответ: Данный вариант не рассматривался, поскольку представляется нам значительно более трудоемким.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Утвердить название диссертационной работы Куранова С.О. «Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений». Диссертационная работа Куранова С.О. посвящена направленному синтезу новых агентов гипогликемического действия, потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов рецептора FFA1. Актуальность работы обусловлена тем, что нормализация гликемии является важнейшей задачей лечения сахарного диабета 2-го типа.

Гипергликемия, возникающая на ранних стадиях заболевания, способствует как развитию выраженных нарушений секреции инсулина, так и быстрому прогрессированию атеросклероза и поражению нервной системы. Несмотря на большие успехи современной медицины в разработке терапевтических средств, а также на наличие широкого арсенала современных сахароснижающих препаратов и постоянное совершенствование алгоритмов ведения пациентов с сахарным диабетом 2 типа, в реальной клинической практике не удается достичь компенсации заболевания у большого числа больных, что стимулирует поиск эффективных и безопасных сахароснижающих веществ.

В ходе выполнения работы был применен подход, заключающийся в комбинировании фармакофорных фрагментов мишень-ориентированных агентов с фрагментами природных соединений, в частности терпеноидами, производными цитизина, лиламином и коричневыми кислотами. С использованием данного подхода на основе цианопирролидина и 2,4,5-трифторбромбензола были синтезированы новые соединения, потенциальные ингибиторы дипептидилпептидазы-4, а на основе (4-гидроксифенил)пропановой кислоты были получены потенциальные агонисты рецептора на свободные жирные кислоты (FFA1). Установлено, что использованный подход позволяет получать мишень-ориентированные агенты с гипогликемическим действием.

Научная новизна работы.

Научная новизна исследований заключается в том, что впервые проведён направленный синтез таргетных агентов гипогликемического действия, являющихся полусинтетическими производными природных соединений.

Предложен подход к синтезу и получены три серии соединений - 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.

Предложен подход к синтезу потенциальных агонистов рецептора FFA1 путем комбинирования фармакофорных фрагментов, отвечающих за гипогликемическую активность, с фрагментами природных соединений. Осуществлён синтез серии соединений со структурными фрагментами природных соединений по реакции 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата с борнил-, и дигидроабиетил- аминами, цитизином и 4-нитроцитизином. Направленным синтезом получены соединения, являющиеся структурными аналогами соединения-лидера - 3-(4-{[4-({[(1R,2R,4R)-1,7,7-

триметилбикарбон[2.2.1]гептан-2-ил]амино}метил)фенил]метокси}фенил)пропановой кислоты.

Теоретическая и практическая значимость.

Предложен подход к синтезу фармакологических агентов гипогликемического действия – потенциальных ингибиторов ДПП-4 и агонистов FFA1r на основе природных соединений.

В качестве потенциальных ингибиторов ДПП-4 синтезированы новые соединения ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот и 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов.

Осуществлён синтез серии соединений, потенциальных агонистов рецептора FFA1. Разработан удобный метод синтеза четырёх универсальных скаффолдов для синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1: этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокси)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата, этил 3-(4-((4-формилфенокси)метил)фенил)пропаноата и 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата, содержащих терминальные бромметиленовую, аминометиленовые и альдегидную функциональные группы. Продемонстрированы возможности сочетания с этими скаффолдами различных природных соединений и их производных, имеющих amino-, гидрокси- или альдегидную группы.

По результатам проведенных биологических исследований выявлены перспективные для дальнейшего исследования гипогликемические агенты.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. S.O. Kuranov, I.P. Tsypysheva, M.V. Khvostov, L.F. Zainullina, S.S. Borisevich, Yu.V. Vakhitova, O.A. Luzina, N.F. Salakhutdinov. Synthesis and evaluation of camphor and cytisine-based cyanopyrrolidines as DPP-IV inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2018, V. 26, N 15, Pp 4402-4409.
2. С. О. Куранов, М. Е. Блохин, С.А. Борисов, М. В. Хвостов, О. А. Лузина, Н. Ф. Салахутдинов. Синтез и гипогликемическая активность цианопирролидинамидов

арил(гетарил)пропеновых кислот. Биоорганическая химия, 2019, том 45, No 5. DOI: 10.1134/S0132342319050087

Вклад соискателя в публикациях. Вклад соискателя в публикации является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтезов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Во время выполнения диссертационной работы Куранов С.О. проявил себя самостоятельным и квалифицированным исследователем. В период обучения в аспирантуре Куранов С.О. занимался педагогической работой, проводил практические занятия по курсу «органическая химия» у студентов 2-ого курса ФЕН и МедФ НГУ и активно участвовал в российских и международных конференциях.

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

Присутствовало на заседании 34 чел., в том числе 18 кандидатов наук и 7 докторов наук. Результаты голосования: «за» – 34 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 4 от 03.07.2019 года.

Председатель семинара

д.х.н.

Волчо К.П.

Секретарь семинара

м.н.с.

Брусенцева О.И.