

ВІДГУК

офіційного опонента на дисертаційну роботу Феськова Іллі Олександровича «**1,3-ЗАМІЩЕНІ ЦИКЛОБУТАНКАРБОНОВІ КИСЛОТИ ЯК СТРУКТУРНІ ФРАГМЕНТИ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ІЗОСТЕРНИХ ЗАМІН**», представленої на здобуття наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

1. Загальні дані про структуру роботи.

Дисертаційна робота складається зі вступу, літературного огляду (розділ 1), обговорення отриманих результатів (розділи 2-5), експериментальної частини, висновків та списку використаних літературних джерел. Взагалі, літературних джерел, в яких описано синтез і дослідження похідних циклобутану, наразі є дуже багато. Дисертант у літературному огляді не наводив їх усі, але достатньо повно висвітлив основні синтетичні прийоми і галузі застосування, вдало підібравши приклади (всього 233 посилання).

Робота викладена на 180 сторінках, написана гарною українською мовою. Усі формальні вимоги та рекомендації щодо оформлення кандидатських дисертацій витримано.

2. Актуальність та наукова новизна роботи.

Ізостерні заміни насамперед використовуються як важливий інструмент пошуку біологічно активних сполук, оптимізації їх фармакокінетичних та фармакодинамічних характеристик. Отже, робота націлена на прогрес в медичній хімії, а її результати покликані зробити внесок в теорію і практику дизайну нових лікарських засобів. Пошук нових лікарських засобів є пріоритетним напрямком розвитку науки в Україні і за кордоном, отже, тільки з огляду на це можна стверджувати, що тема даної роботи є актуальною. Окрім того, як зазначено у роботі, ізостерні заміни використовуються не тільки в медичній хімії. Зокрема, конформаційно утруднені фторовмісні амінокислоти – ізостери природних амінокислот – наразі широко використовуються в структурних дослідженнях протеїнів як ¹⁹F-ЯМР мітки. Серед отриманих Іллею Олександровичем сполук є саме такі амінокислоти, що ще раз підтверджує важливість і актуальність даного дисертаційного дослідження.

Практично всі синтезовані Феськовим І.О. сполуки є новими, раніше неописаними в літературі. Його багатостадійні синтези є оригінальними, в багатьох випадках умови проведення реакцій було ним ретельно оптимізовано. Зокрема, оптимізовано методологію десилілюючого деоксофлуорування O-TMS-ціангідринового фрагменту у циклобутані, досліджено особливості йодофторування 3-метиленциклобутан-карбоксилату і на основі цього розроблено ефективний підхід до синтезу фтороциклобутановмісних γ - і δ -амінокислот, монозахищених діамінів, аміноспиртів і гідроксикислот. На основі біологічних випробувань, аналізу екзит-векторів було показано, що отримані сполуки є біоізостерами поширених у сучасних лікарських засобах фрагментів, а саме - шестичленних гетероциклів. Таким чином, новизна отриманих результатів, висновків і рекомендацій сумнівів не викликає.

3. Достовірність результатів та висновків.

Аналіз дисертаційної роботи дозволяє впевнитися, що її результати та висновки мають достатній ступінь достовірності. Цільові сполуки були повністю охарактеризовані хімічними та спектральними методами аналізу, у багатьох випадках – даними рентгеноструктурних досліджень, що підтверджують їх індивідуальність, чистоту і будову. У випадках, коли отримувались стереоізомери, дисертант повністю підтверджував відносну і абсолютну конфігурацію сполук. Висновки роботи не містять загальновідомих фактів, є конкретизованими та чіткими. Автореферат повністю відповідає змісту дисертації.

4. Практична цінність результатів роботи.

У даному дисертаційному дослідженні Феськовим І.О. було розроблено цілу низку ефективних синтезів циклобутанвмісних будівельних блоків, однозначно продемонстровано їх потенційну цінність для медичної хімії шляхом синтезу аналогів відомих біологічно активних сполук та теоретичним аналізом екзит-векторів. Важливо, що всі без винятку синтези не проведені на мікрокількостях, а масштабовані до багатограмових практичних виходів. Оптимізація умов реакцій була спрямована саме на це. Успіх у розробці економних, технічно простих (хоч і багатостадійних) синтезів, без сумніву, свідчить про практичну значимість результатів роботи. Розроблені методики, без сумніву, знайдуть своє

застосування в інших наукових групах і компаніях, які мають справу з розробкою нових лікарських засобів.

5. Загальна оцінка роботи.

Позитивною відмінною рисою даного дисертаційного дослідження є висока якість проведених експериментів, і раціональне планування цілої низки багатостадійних синтезів. Ретельним є підбір реагентів і умов синтезів, що і визначило їх успіх. Можна відмітити, наприклад, використання триметилалюмінію для приєднання до циклобутанонів, що містять складноестерні групи, силілових естерів в реакції з Morph-DAST, що до даної роботи використовувалося рідко. Досить вдало, як альтернативний підхід введення атому фтору в цільові сполуки, використано йодофторування 3-метиленциклобутан-карбоксилату. Така увага до планування синтетичних схем значно знизила кількість стадій і дозволила провести синтези в мультиграмових масштабах. Взагалі, практично всі синтези, описані в роботі, можуть бути масштабовані, а це дуже важливо для використання отриманих сполук в подальшому як будівельних блоків у медичній хімії.

Оригінальним і ефективним є «замикання» проміжних сполук у синтезах аналогів треоніну в біциклічні інтермедіати, що дозволяє синтезувати діастереомерно чисті цільові продукти. Важливими є дослідження фізико-хімічних характеристик отриманих аналогів треоніну та інших природних амінокислот. Отримані значення pK_a і LogD , без сумніву, будуть корисними при подальшій модифікації цих сполук, зокрема, при отриманні пептидів.

Викладене вище дозволяє зробити висновок, що дисертаційна робота є цілісним оригінальним науковим дослідженням, що має практично важливі досягнення, і виконана на високому методологічному і науковому рівні.

Знайомство з дисертацією дозволяє також сформулювати деякі зауваження.

Сторінка 16: «Продемонстровано, що одержані циклічні системи можна вважати «розтягнутими» аналогами піперидину, піперазину і морфоліну із зменшеними конформаційними обмеженнями» - цей

висновок не зовсім очевидний, оскільки вичерпного конформаційного аналізу отриманих сполук проведено не було.

Сторінка 47: «протокол не піддається розширенню» - невдала фраза, якщо мова йде про масштабування синтезу.

Сторінка 53: «вдосконалений флуорований біциклічний аналог піперидина» є жаргоном, слід обрати більш вдалий термін, оскільки не очевидно, в чому полягає вдосконалення.

Сторінка 57: «заміна піперидинового кільця в молекулі агоніста 5.2a (5-HT_{2C}) серотонінового рецептора 2C-підтипу на фрагмент азетидину привела до поліпшення стабільності мікросом печінки людини» - можливо, тут мається на увазі стабільність сполуки в присутності мікросом.

Викладені вище зауваження та побажання не торкаються сутності, принципів положень і головних висновків даної роботи та ні в якій мірі не зменшують її цінності. Вважаю, що дана дисертаційна робота є сучасним, значимим, закінченим і цілеспрямованим дослідженням, виконана на високому науковому рівні, відповідає вимогам пунктів 9, 11, 12, 13 «Порядку присудження наукових ступенів» (постанова Кабінету Міністрів України № 567 від 24 липня 2013 р., зі змінами, внесеними згідно з постановами КМУ № 656 від 19.08.2015 р., № 1159 від 30.12.2015 р., № 567 від 27.07.2016 р., № 943 від 20.11.2019 р., № 607 від 15.11.2020), що висувуються до кандидатських дисертацій. Феськов Ілля Олександрович є науковим працівником найвищої кваліфікації і заслуговує на присудження йому наукового ступеня кандидата хімічних наук за спеціальністю 02.00.10 – біоорганічна хімія.

Завідуючий кафедрою супрамолекулярної хімії Київського національного університету імені Тараса Шевченка, д. х. н., проф.

Комаров І.В.

