

ОТЗЫВ

официального оппонента Трифонова Ростислава Евгеньевича
на диссертацию Воинкова Егора Константиновича на тему
«Азоло[5,1-с][1,2,4]триазины: способы построения и биологическая
активность», представленной на соискание учёной степени кандидата
химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия

Разработка новых лекарственных средств для терапии опасных заболеваний является одним из главных приоритетов развития различных ветвей современной химии. Особенно актуальной эта проблема является для Российской Федерации, где на рынке мало оригинальных лекарственных препаратов, произведенных из отечественных субстанций. Процесс создания новых лекарственных средств весьма сложен. Он включает ряд лабораторных исследований. В состав коллективов, занятых в области разработки новых лекарств, даже на начальных этапах, входят специалисты различных отраслей знаний и специализаций. Таким образом, данный процесс всегда носит выраженный мультидисциплинарный характер и требует сложной координации усилий. Важным элементом поиска новых биологически активных соединений является выбор базовой структуры – фармакофорного фрагмента, который является стартовым для дальнейшего молекулярного дизайна и первичного биологического скрининга. То, какой именно фармакофор будет взят за основу, во многом зависит от химиков. Часто в качестве фармакофоров – ключевых фрагментов химических соединений, отвечающих за тот или иной вид биологической активности, – выступают функциональные группы, которые редко встречаются в природе или не встречаются вовсе. Одними из таких структурных фрагментов являются гетероциклы, содержащие три и более гетероатома (триазолы, триазины, тетразолы и др.). Данные гетероциклические системы способны проявлять свойства кислот и оснований и образовывать прочные водородные связи с донорами (реже – акцепторами) протона. Некоторые такие соединения

обладают высокой метаболической устойчивостью, низкой токсичностью, а также хорошей способностью преодолевать биологические мембраны. На их основе разработаны лекарственные средства, действующие на нервную и сердечно-сосудистую системы, обладающие противоллиферативной, противопаразитарной, антибактериальной, антивирусной и другими видами активности.

Полиазотистые азолазины и родственные соединения являются традиционными объектами исследований Екатеринбургской школы химиков-органиков. Проведенные ранее работы уже привели к ряду уникальных результатов, выраженных, в том числе в создании оригинальных синтетических методов, технологий, применению в медицинской практике. Продолжение исследований в области химии азолазинов продолжает оставаться актуальным и по настоящее время.

Целью работы Воинкова Егора Константиновича являлось получение новых знаний в области синтеза и исследования химических и биологических свойств азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Автор разработал удобные и безопасные методы получения прекурсоров целевых аннелированных гетероциклов: калиевой соли нитроацетонитрила и этилнитроацетата. В ходе выполнения работы было синтезировано несколько серий новых гетероциклических соединений, строение и состав которых убедительно доказаны с использованием комплекса современных физико-химических методов, в том числе спектроскопии ЯМР на различных ядрах и рентгеноструктурного анализа.

В первой главе диссертационного исследования представлен литературный обзор, посвященный методам синтеза и биологической активности различных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Обзор грамотно структурирован, содержит подробную информацию по теме и включает более 130 литературных источников. Полагаю, что он может быть интересен широкому кругу химиков, занятых в области гетероциклической химии. В разделе 1.3 приводится описание того, каким видом биологической

активности обладают те или иные азолотриазины. К сожалению, отсутствуют количественные данные по этим активностям.

Первые две части раздела Обсуждение результатов посвящены разработке и оптимизации безопасных методов синтеза ключевых предшественников целевых соединений. В частности, был разработан новый безопасный способ синтеза калиевой соли нитроацетонитрила из коммерчески доступного циануксусного эфира в две стадии. Выходы реакций и чистота полученной калиевой соли нитроацетонитрила позволяет применять данный подход в реакциях типа конденсации Кневенагеля или азосочетания. Также были подобраны условия получения этилнитроацетата путем нитрования ацетоуксусного эфира со средним выходом 60% и минимальным содержанием побочного продукта. Полагаю, что эти разделы имеют значительную практическую ценность и могут быть использованы для решения разнообразных задач тонкого органического синтеза.

В следующих трех главах раздела обсуждение результатов рассматриваются методы синтеза аннелированных азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов и некоторые химические превращения с их участием. Показано, что взаимодействие диазоазолов с калиевой солью нитроацетонитрила приводит к образованию калиевых солей азолилгидразонов, которые далее могут быть превращены в соответствующие NH-кислоты и циклизованы с образованием 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов. Было показано, что нитрогруппа в этих соединениях восстанавливается с образованием азоло[5,1-с][1,2,4]триазин-3,4-диаминов. Последние можно использовать в синтезе трициклических азоло[5,1-б]-6-азапуринов и азоло[5,1-б]-6,8-диазапуринов. Автором разработаны методы синтеза и получен ряд 3-циано- и 3-карбэтоксизазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-аминов из малодинитрила и циануксусного эфира. Еще одна глава рассматриваемой рукописи посвящена оптимизации процессов получения различных 3-нитроазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов из этилнитроацетата и исследованию их свойств.

Получено несколько рядов известных и новых соединений, осуществлены их последовательные превращения в 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны и 3-гидроксиазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-оны. Автором изучено также ацилирование 3-аминоазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-4-онов в различных условиях и различными реагентами.

В последней главе раздела приводятся результаты исследования антибактериальной, антимикотической и противовирусной активности нескольких рядов полученных соединений. Некоторые из них продемонстрировали антибактериальную и противовирусную активность, заметно превосходящую препараты сравнения. Методом виртуального скрининга установлена предполагаемая мишень антибактериального действия и определена наиболее предпочтительная структура соединения-лидера. Мне представляется данный материал весьма важным. Он позволяет отойти от подхода, основанного на тотальном биологическом скрининге, и перейти к целенаправленному конструированию соединений с заданными биологическими свойствами.

Принципиальных замечаний по работе у меня нет. Тем не менее, хотелось бы отметить следующее:

1. В разделе 1.3 Литературного обзора не приведены количественные данные по видам биологической активности азолотриазинов. Есть только упоминание о том, какая именно это активность. Такие данные были бы полезны при сопоставлении полученных результатов с известными ранее.
2. Автор пишет, что в результате фармакофорного поиска показано, что наиболее вероятной биологической мишенью антибактериального действия азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов в отношении *N. Gonorrhoeae* является дигидрофолатредуктаза (DH-FR). При этом наблюдается максимальное сходство соединения 18и с наномолярным ингибитором CHEMBL118597. Однако, на первый взгляд, данные соединения различаются значительно, а ингибитор CHEMBL118597 имеет явное

структурное сходство с известным лекарственным средством триметоприм. На мой взгляд, заключение о подобии соединений 18и и CHEMBL118597 стоило бы дополнительно аргументировать. Например, можно было бы привести в виде таблицы сравнительные результаты схожести исследуемых азоло[5,1-с][1,2,4]триазинов с известными лигандами, действующими на различные биологические мишени, и уже на основании этого делать вывод.

3. В экспериментальной части для спектроскопии ^{19}F ЯМР не указан стандарт шкалы химических сдвигов.
4. В некоторых препаративных методиках (Экспериментальная часть) приводятся количества веществ, взятых в объеме с точностью до сотых и тысячных долей миллилитра. Не понятно, каким образом автору так точно удалось измерить эти объемы. Этот момент следовало бы дополнительно прояснить.

В целом хочу отметить, что работа Воинкова Егора Константиновича выполнена на высоком научном уровне. Экспериментальная часть содержит подробное описание процедур синтеза и биологических испытаний, а также все необходимые данные, доказывающие строение и состав полученных соединений. Полученные результаты не вызывают сомнений, а объем проделанной работы впечатляет. Материалы прошли апробацию в виде докладов на 6 международных и всероссийских конференциях. Основное содержание диссертационного исследования изложено в 4 статьях в журналах, индексируемых библиографическими базами Scopus и Web of Science. Автореферат в полной мере отражает содержание диссертации, а выводы по работе носят обобщающий характер.

