

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию

СИНЮТИЧ Юлии Вячеславовны

«Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиридина»,
представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.03 – Органическая химия

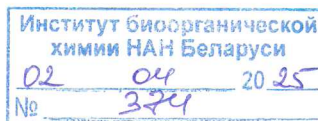
Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Синютитч Ю.В. является целостным исследованием, посвященным дизайну и разработке методологии синтеза новых химерных полициклических соединений с фармакофорными фрагментами 2-аминопиридина, пиридина и других гетероциклов, замещенных ароматических бензойных кислот и их ароматических амидов, остатками природных моно- и дикарбоновых кислот, являющихся потенциальными ингибиторами киназ и в связи с этим представляющих интерес в качестве средств для лечения злокачественных опухолей. По предмету и методам исследования, а также типу решаемых задач диссертация Синютитч Ю.В. полностью соответствует отрасли «Химические науки», специальности 02.00.03 – Органическая химия. Область исследований диссертанта соответствует паспорту специальности в части «Препаративная органическая химия, методы органического синтеза, его теория и практика, рациональные и практические подходы к получению органических соединений различных классов, комбинаторная химия».

Актуальность темы диссертации

Онкологические заболевания в настоящее время являются одной из основных причин смертности населения нашей планеты. Несмотря на успехи в развитии медицины и фармацевтической химии, задача разработки новых лекарственных препаратов для терапии онкологических заболеваний не теряет актуальности. Причиной этого является очень сложная и многофакторная природа образования и развития раковых опухолей, мутации злокачественных клеток, приводящие к резистентности к известным препаратам. Перспективным подходом в этом отношении является синтез низкомолекулярных соединений, способных блокировать киназы, регулирующие сигнальные пути в клетках и играющие ключевую роль в их пролиферации и метаболизме. Особый интерес представляют мультитаргетные терапевтические агенты, способные связываться с мишенями нескольких типов и таким образом воздействующие на опухолевые клетки по нескольким направлениям, что существенно повышает эффективность лечения. На данный момент ни один из известных противоопухолевых препаратов не является не только панацеей, но и в достаточной степени универсальным. Поэтому поиск новых эффективных ингибиторов киназ – одна из ключевых задач современной фармацевтической химии.

Актуальность исследования, нашедшего отражение в диссертационной работе Синютитч Ю.В., не вызывает сомнений, а решение сформулированных в диссертации задач имеет высокую научную и практическую значимость. Работа является частью исследований, проводимых в лаборатории органических композиционных материалов



Института химии новых материалов НАН Беларуси. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований РБ на 2016-2020 гг. (раздел 2 «Химический синтез и продукты») и приоритетным направлениям научной, научно-технической и инновационной деятельности на 2021-2025 гг. (раздел 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подразделы «Тонкий химический синтез», «Фармацевтические субстанции, диагностические препараты и системы, лекарственные средства и иммуномодуляторы»).

Степень новизны результатов диссертации и научных положений, выносимых на защиту

Исследование Синютин Ю.В. вносит новый весомый вклад в методологию органического синтеза полициклических биологически активных соединений. Положения диссертации, выносимые на защиту, основаны на результатах собственных работ в области органического синтеза, физико-химических исследований и биологических испытаний. Будучи проанализированными с учетом сведений из литературных источников, полученные результаты, выводы и положения, выносимые на защиту, в полной мере отвечают требованиям новизны.

Работа представляет собой цельное исследование, в котором на начальном этапе осуществлен дизайн новых, ранее неописанных перспективных химерных молекул, осуществлен их виртуальный скрининг на способность выступать в качестве ингибиторов киназ, проведен отбор соединений-лидеров, а затем осуществлен их синтез с использованием предложенных соискателем нововведений, позволивших усовершенствовать ранее известные методики синтеза с точки зрения временных затрат и выхода целевых продуктов.

Предложенные нововведения включают усовершенствованный подход к синтезу замещенных 2-аминопиридиниламинов. Соискателем предложены новые условия для получения арилзамещенных гуанидинов и их последующей конденсации с пиридинилпропеноном, что позволило сократить время реакций и повысить выход целевых продуктов. Предложены новые эффективные подходы к синтезу различных 2-аминопиридиниламинов, предусматривающие применение никель- и церийсодержащих катализаторов, в том числе, многоатомных.

С использованием оригинальных рациональных разнонаправленных подходов к формированию амидной связи соискателем получена серия новых полициклических амидов сложной структуры, являющихся потенциальными ингибиторами киназ, среди которых обнаружены соединения с выраженным антипролиферативным действием.

Получена серия новых амидов аминоксантинового ряда различного строения с фармакофорными фрагментами природных кислот, некоторые производные были дополнительно модифицированы с введением гетероциклических фармакофоров. У представителей соединений такого типа также обнаружена способность ингибировать пролиферацию опухолевых клеток.

Таким образом, полученные результаты и положения, выносимые на защиту, являются новыми.

Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, обоснованность выводов и рекомендаций, изложенных в работе Синютич Ю.В., не вызывает сомнения. Они базируются на анализе большого объема собственных экспериментальных данных, полученных с использованием современных подходов в области органической химии, а также широкого спектра физико-химических методов анализа и идентификации полученных соединений, включая ИК- и ЯМР-спектроскопию, масс-спектрометрию. Выводы и положения, выносимые на защиту, соответствуют содержанию диссертации, цели и задачам работы.

Научная, практическая и экономическая значимость результатов диссертации с указанием рекомендаций по их использованию

Результаты, полученные в рамках диссертационной работы Синютич Ю.В., имеют высокую научную и практическую значимость.

Научная значимость полученных результатов заключается в разработке эффективных подходов к получению полициклических производных 2-(ариламино)пиримидинов ряда ариламинов и ариламидов включая реакции формирования замещенного пиримидинового цикла, аминолиза различных карбоновых кислот аминами сложной структуры, N-алкилирования и ацилирования аминов. Соискателем предложены более эффективные с точки зрения скорости и выхода целевого продукта методы в сравнении с известными ранее подходами. Благодаря высокой эффективности и универсальности указанные синтетические подходы могут быть полезны для получения многих других органических молекул, содержащих схожие функциональные и структурные фрагменты.

Практическая значимость результатов заключается в обнаружении соединений, обладающих выраженным антипролиферативным действием в отношении ряда опухолевых клеточных линий. После дальнейших углубленных исследований они могут быть использованы в создании новых терапевтических противоопухолевых субстанций.

Опубликованность результатов диссертации в научной печати

Материалы исследований, описанных в диссертационной работе Синютич Ю.В., нашли отражение в 21 опубликованной научной работе, среди которых 11 статей в рецензируемых научных журналах, издаваемых в Республике Беларусь и Российской Федерации (общий объем 6.7 авторских листа), 3 статьи в сборниках материалов профильных научных конференций и тезисы 7 докладов на научных конференциях. Основные результаты и положения диссертационной работы достаточно полно представлены и обсуждены в научной печати.

Соответствие оформления диссертации требованиям ВАК

Диссертационная работа Синютич Ю.В. изложена на 125 страницах, включая 109 страниц основного текста, 14 страниц библиографического списка и 2 страницы приложений. Диссертация состоит из перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, обзора литературы (глава 1), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), заключения, списка использованных источников и одного приложения. Библиографический список содержит 143 цитируемых источника и 21 публикацию автора. Текст диссертации проиллюстрирован 11 рисунками, 10 таблицами и 61 схемой.

В литературном обзоре обобщены, систематизированы и критически рассмотрены имеющиеся сведения по способам синтеза широкого спектра производных пиримидинового ряда, являющихся эффективными низкомолекулярными ингибиторами киназ. Обращают на себя внимание информативность литературного обзора, полнота охвата материала, аналитический подход к его изложению.

Во второй главе, посвященной результатам и их обсуждению, представлены и проанализированы полученные соискателем экспериментальные новые данные в области дизайна и синтеза новых производных 2-(ариламино)пиримидинового ряда как потенциальных ингибиторов киназ. Результаты разбиты на тематические подразделы, логика изложения материала корректна, полученные данные обсуждены достаточно полно и аргументированно с привлечением ссылок на литературные источники, рисунков, схем и таблиц.

Третья глава содержит описание экспериментов и сведения о физико-химических и спектральных характеристиках синтезированных веществ. Помимо широкого спектра субстратов, известных ранее, соискателем получено 44 новых соединения различного строения, которые были в полном объеме охарактеризованы принятыми в современной органической химии методами. Методики экспериментов приведены подробно, что должно обеспечить их воспроизводимость.

Основные научные результаты диссертации и рекомендации по их практическому использованию отражены в заключении.

Текст диссертации завершается приложением, в качестве которого приведен акт о внедрении результатов, нашедших отражение в диссертационной работе, в учебный процесс с указанием места внедрения, а также конкретных лекционных курсов, что подтверждает практическую значимость исследований, представленных в диссертационной работе.

Автореферат диссертации отражает суть диссертационного исследования, содержит основные результаты и положения, выносимые на защиту. Оформление автореферата соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь.

Оформление диссертации по подавляющему большинству пунктов соответствует требованиям ВАК Республики Беларусь. В списке источников, приводимых в диссертации, имеются отклонения от образцов оформления библиографического описания, утвержденных приказом ВАК Республики Беларусь №230 от 01.10.2024, так как список источников оформлен в соответствии с приложениями Д и Е ГОСТ 7.32-2017, что рекомендовано постановлением ВАК Республики Беларусь №5 от 22.08.2022. Считаю, что в данном отклонении нет вины соискателя, так как оно вызвано разночтениями в требованиях ВАК.

Замечания по диссертации

Диссертация Синютин Ю.В. выполнена на высоком научном уровне, написана современным научным языком, хорошо структурирована. Тем не менее, имеется ряд замечаний по содержанию и изложению работы, которые, однако, не ставят под сомнение принципиально значимые научные результаты работы и носят характер рекомендаций.

1. В списке использованных источников фигурирует только 4 патента. Проведение более углубленного патентного поиска могло бы ещё более выгодно подчеркнуть новизну полученных результатов.

2. В тексте диссертации фигурирует слово «2-ариламинопиримидины», которое неоднозначно описывает структуру соединений, о которых идет речь, и оставляет возможность для двоякого толкования. При внимательном рассмотрении работы становится

понятно, что речь идет о N-арилпиримидин-2-аминах, однако изначально складывается впечатление, что подразумеваются 2-арилпиримидины с аминогруппой в положении 4, 5 или 6 цикла. Более правильно было бы вместо слова «2-ариламинопиримидины» употреблять варианты «N-арилпиримидин-2-амины» либо «2-(ариламино)пиримидины» (фрагмент «ариламино» взят в скобки).

3. В работе есть ряд опечаток и неточностей, встречаются тафтологии и повторы. В главе 1 в неизменном виде трижды встречается одно и то же предложение: «Постоянное обновление баз данных биологической активности...» (с. 17 абз. 2, с. 45 абз. 4, с. 46 абз. 3). На рис. 1.2 вместо символов α и β отображаются знаки «?». Последнее предложение последнего абзаца на с. 28 (глава 1) не окончено по смыслу.

4. Встречаются неудачные словосочетания и выражения, такие как «клетки белков-мишеней» (с. 10), «органические соединения различают клетки» (с. 10), «не более доноров водородной связи ≤ 5 » (с. 16).

5. Не в достаточной степени обосновано использование именно янтарной и малеопимаровой кислот для получения конъюгатов с N-(ариламино)пиримидинами при условии, что конечной целью было получение соединений с противоопухолевой активностью.

Приведенные замечания в значительной степени касаются оформления диссертации, не влияют на изложение сути работы, на сделанные автором выводы, на положения, выносимые на защиту, а также на общую высокую оценку диссертации.

Соответствие научной квалификации соискателя учёной степени, на которую он претендует

Диссертационное исследование Синютич Ю.В. является законченной научно-исследовательской работой, в рамках которой были получены важные теоретические и практические результаты. При её выполнении автор продемонстрировал владение научным методом исследования, умение на основании анализа литературы находить и формулировать нерешенные научные задачи, системно, адекватно и рационально подходить к их решению, умение корректно анализировать и научно обосновывать собственные экспериментальные данные, выдвигать на основании их научные гипотезы и верифицировать их. Полученные соискателем результаты имеют высокую научную и практическую значимость, четкие перспективы дальнейшего практического использования. Вышесказанное свидетельствует о том, что Синютич Ю.В. обладает высокой профессиональной квалификацией, которая полностью соответствует ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Формулировка конкретных научных результатов (с указанием их новизны и практической значимости), за которые может быть присуждена учёная степень

Диссертационная работа Синютич Ю.В. «Синтез амидов арилкарбоновых кислот и кислот природного происхождения (янтарной, коричной, левопимаровой) на основе производных 2-ариламинопиримидина» является законченным научным исследованием, содержит новые научные результаты в области органического синтеза биологически активных производных 2-(ариламино)пиримидина, соответствует требованиям, предъявляемым ВАК Беларуси к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук согласно «Положению о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь».

Считаю, что Синютин Юлия Вячеславовна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия за новые научно обоснованные теоретические и экспериментальные результаты, включающие:

- методологию поиска новых соединений, обладающих антикиназной активностью и перспективных для создания противоопухолевых субстанций, включающую дизайн химерных молекул амидов с фармакофорными фрагментами 2-аминопиримидина, морфолина и 1-метилпиперазина и виртуальный скрининг их биологической активности с помощью программы PASS;

- синтез ключевых предшественников амидов 2-(ариламино)пиримидинового ряда с использованием оригинальных методик получения арилзамещенных гуанидинов и их конденсации с 3-диметиламино-1-(пиридин-3-ил)-2-пропен-1-оном;

- разработку новых оригинальных усовершенствованных методов синтеза (2-аминопиримидин)ариламинов и аминометилзамещенных арилкарбоновых кислот с применением селективных никель- и церийсодержащих нанокатализаторов;

- получение ряда новых амидов с фармакофорными фрагментами пиримидина, морфолина, хинальдина, фенилендиамина, метильными и аминок группами в разных положениях молекулы с использованием последовательной и конвергентной схем синтеза;

- синтез новых 2-арилпиримидиновых амидов природных кислот с использованием реакции ацилирования 2-арилпиримидиновых аминов их хлорангидридами, а также селективный синтез несимметрично замещенных амидов янтарной кислоты.

Официальный оппонент:

Старший научный сотрудник лаборатории
химии гетероциклических соединений
ГНУ «Институт физико-органической химии
НАН Беларуси»,
кандидат химических наук

И.А. Колесник

Подпись с.н.с. ЛХГС, к.х.н. И.А. Колесник заверяю

Зам. директора ИФОХ НАН Беларуси



Т.Н. Невар