«УТВЕРЖДАЮ»
Руководитель Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
Уфимский федеральный
исследовательский центр
Российской академии наук
(УФИЦ РАН)
д.б.н.
_____ Мартыненко В.Б.
«11» ноября 2024

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Филимонова Александра Сергеевича

«Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
(специальность 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16 Медицинская химия)

1. Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на прогресс в области исследования и терапии рака, существующие традиционные химиотерапевтические средства, характеризуются высокой общей токсичностью. Кроме того, выявляются новые механизмы сопротивления лекарственным средствам, обуславливающие появление резистентности опухолей к применяемым препаратам. Одним из направлений повышения эффективности терапии онкологических патологий, в частности для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями, является поиск ингибиторов ферментов системы репарации ДНК. Ключевую роль в удалении повреждений ДНК при ингибировании топоизомераз 1 и 2 клинически важными противоопухолевыми препаратами играют тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 и 2 (TDP1 и TDP2). Недавно обнаружена способность TDP1 и TDP2 брать на себя функции друг друга, что делает высокоперспективным совместное применение селективных ингибиторов этих двух ферментов или создание агентов, способных одновременно ингибировать TDP1 и TDP2.

В литературе описано большое количество ингибиторов TDP1, однако эффективность большинства из них невысока из-за высокой цитотоксичности и/или отсутствия синергического и сенсибилизирующего действия. Известные ингибиторы TDP2 ограничены немногочисленными примерами, при этом они обладают или весьма умеренной активностью, или неудовлетворительными фармакокинетическими характеристиками. Наиболее

эффективные ингибиторы TDP1 были обнаружены среди производных вторичного метаболита лишайников усниновой кислоты, сенсибилизирующее действие которых в сочетании с ингибитором топоизомеразы 1, топотеканом подтверждено в экспериментах на культурах клеток, а также продемонстрирована их способность значительно усиливать противоопухолевый и антиметастатический эффект топотекана *in vivo*. В то же время, в литературе отсутствуют данные об ингибиторах TDP2 на основе усниновой кислоты.

В связи с этим, работа Филимонова А.С. «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека», которая представляет собой систематическое исследование химических превращений производных (+)- и (-)-усниновых кислот, в результате которого разработаны новые подходы к синтезу на их основе новых замещенных гидразонотиазолов, енаминов сульфидов, сульфоксидов и сульфонов, среди которых выявлены высокоэффективные низкотоксичные ингибиторы TDP1 и TDP2 представляет важное и актуальное направление современной органической и медицинской химии.

2. Основные результаты работы, имеющие научную и практическую значимость

Разработаны синтетические подходы к синтезу ранее не известных классов производных усниновой кислоты, на основе которых могут быть получены библиотеки новых биологически активных соединений. Выполнен анализ влияния структуры производных усниновой кислоты на цитотоксичность и ингибирующую активность в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2. Среди синтезированных соединений обнаружены высокоэффективные низкотоксичные ингибиторы TDP1, впервые синтезированы производные усниновой кислоты, являющиеся эффективными ингибиторами двойного действия в отношении TDP1 и TDP2. Предложены синтетические подходы, приводящие к снижению цитотоксичности производных усниновой кислоты.

3. Соответствие диссертационной работы заявленным специальностям

Выполненная диссертационная работа Филимонова А.С. соответствует паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия» в направлениях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и специальности 1.4.16. «Медицинская химия» в направлениях исследования: 1. Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров - потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ, на основе: а) знания структурных параметров биомишени или особенностей патогенеза; б) анализа и модификации структур известных активных соединений; в) синтеза и биологического тестирования широкого разнообразия химических соединений. 4. Оптимизация структур химических веществ с целью улучшения их комплексных физико-

химических, фармакокинетических и фармакодинамических характеристик. Использование для этих целей таких приемов, как изменение баланса липофильных и гидрофильных групп в структуре соединения-лидера, создание пептидомиметиков, создание пролекарств, введение/устранение метаболизируемых групп, создание модифицированных систем доставки и др.; 5. Рациональное создание физиологически активных соединений, действующих на две и более молекулярные мишени (в т. ч. двойных, двоякодействующих, гибридных, мультитаргетных лекарств); 6. Биологическое и физиологическое (in vitro и in vivo) тестирование сконструированных и синтезированных соединений на предмет изучения особенностей их взаимодействия с молекулярными мишенями организма.

4. Общая оценка содержания диссертационной работы, степени ее завершенности и качества оформления

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы и приложения. Текст работы изложен на 158 страницах машинописного текста, содержит 86 схем, 14 рисунков и 31 таблиц. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 139 источников. Приложение содержит данные исследований биологической активности синтезированных соединений.

В литературном обзоре на тему «Препаративные методы модификации усниновой кислоты» (38 стр.) проведен анализ современного состояния исследований по химической модификации усниновой кислоты, позволяющие выделить ее основные реакционноспособные структурные фрагменты. Обсуждаются направления синтетических трансформаций для целей синтеза новых биологически активных соединений. Обзор изложен четко, грамотно и ясно, имеет аргументированное заключение. Приведены результаты 83 научных статей, из которых 32 опубликованы за последние 10 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из введения и двух взаимосвязанных разделов. Первый раздел посвящен разработке практически важных подходов к синтезу ингибиторов TDP1 на основе усниновой кислоты. С использованием в качестве исходных соединений для модификаций известных ингибиторов TDP1 на основе усниновой кислоты осуществлен синтез их аналогов с вариацией линкера между тиазолом и арильным заместителем и с вариацией структуры заместителя в енаминовом фрагменте, исследована возможность введения енаминового фрагмента в различные положения молекулы. Осуществлен синтез библиотеки производных усниновой кислоты, содержащих гидразонотиазольный фрагмент, обсуждаются результаты изучения цитотоксичности и активности в отношении TDP1 синтезированных производных, приводятся данные также по синергическому действию соединений на цитотоксический эффект

известного противоопухолевого препарата топотекана. В следующем разделе автор последовательно переходит к разработке подходов к синтезу ингибиторов двойного действия в отношении TDP1 и TDP2 на основе усниновой кислоты. В качестве потенциальных ингибиторов TDP2 синтезирован большой ряд новых сульфидов, сульфоксидов, а также сульфонов, содержащих гетероциклический заместитель при атоме серы. Предложен подход к синтезу представителей нового класса производных усниновой кислоты, модифицированных как по кольцу А, так и по кольцу С. Среди синтезированных соединений выявлены дуальные ингибиторы TDP1 и TDP2, выявлены структурные модификации усниновой кислоты, ведущие к повышению ингибирующей активности по отношению к тирозил-ДНК-фосфоэстеразам 1 и 2 и снижению собственной цитотоксичности соединений.

Следует отметить квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения синтезированных соединений (ЯМР ^{1}H и ^{13}C, масс-спектрометрия, рентгеноструктурный анализ), что обеспечивает достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Марийском государственном университете (Йошкар-Ола), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ КазНЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Уфимском институте химии УФИЦ РАН (Уфа) и других организациях науки и высшего образования.

5. Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 8 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ (все включены в базы данных Web of Science и Scopus). Результаты работы представлены в виде 17 устных и стендовых докладов на российских и международных профильных конференциях. Опубликованные статьи и представление результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

6. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации

Несмотря на общую высокую оценку работы, есть некоторые замечания, вопросы и пожелания для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. Разделы 3.3.1 – 3.3.3. – практически отсутствует обсуждение влияния введенных фрагментов в структуру производных усниновой кислоты.

2. В экспериментальной части работы не для всех соединений приведены данные температур плавления, а также отсутствуют данные удельного вращения для оптически активных соединений. Отсутствует единообразие в оформлении спектров ЯМР, что затрудняет их понимание.

3. Диссертационная работа не лишена опечаток, хотя их и не так много (стр. 6 - модификацированные, стр 7. - гидразонотиазов, стр. 62 - а также заместителем, стр. 73 эпителиальных клетки человека, клеток глиоблатомы, стр.77, 88 и т.д.).

4. Имеются неудачные стилистические обороты, повторяющиеся выражения типа «среди ряда новых … обнаружены новые…» (стр.6.), «с целью поиска … с целью уменьшения…» (стр.67), «результаты показали…» (стр.71), «… не устойчивыми в ходе колоночной хроматографии…» (стр.77) и др.

5. Не для всех сокращений и аббревиатур приведены расшифровки (стр.53 - PAINS, табл.9); отсутствует единообразие в написании приставок, обозначающих изомеры (стр.70, 72, 78, 82); в экспериментальной части аббревиатуру, обозначающую Масс-спектр высокого разрешения следует писать HRMS.

6. На схемах 73 и 80 некорректно указаны заместители, обозначающий RNH_2 и R_2NH_2, на стр 65 неправильная нумерация соединений 151 а-е в тексте и таблице 4.

7. В автореферате диссертации также есть несколько опечаток, а в тексте отсутствует нумерация соединений, приведенных на рисунке 2.

Указанные вопросы и замечания не затрагивают сути исследования, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую высокую оценку представленного научного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Филимонова А. С. полностью соответствует паспортам специальностей 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16 Медицинская химия и является актуальной научной работой, выполненной на высоком профессиональном уровне. Диссертация Филимонова Александра Сергеевича «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека» представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной задачи разработки оригинальных синтетических подходов к синтезу новых классов производных усниновой кислоты в качестве высокоэффективных низкотоксичных ингибиторов TDP1 и TDP2. Представленная работа по своей научной новизне, актуальности и практической значимости полученных результатов отвечает

требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции), а ее автор, Филимонов Александр Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16 Медицинская химия.

Отзыв подготовлен кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником научно-исследовательской группы медицинской химии УфИХ УФИЦ РАН Третьяковой Еленой Валерьевной.

Настоящий отзыв рассмотрен и утверждён на общеинститутском семинаре Уфимского института химии УФИЦ РАН (протокол №4 от 11 ноября 2024 г.), присутствовало 30 чел. (категории научный персонал).

Третьякова Елена Валерьевна, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 – Органическая химия), старший научный сотрудник научно-исследовательской группы медицинской химии УфИХ УФИЦ РАН, E-mail: tretyakovaelv@gmail.com, тел. +79177597427.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук (УФИЦ РАН)

Адрес: 450054, Россия, г. Уфа, проспект Октября, д. 71

E-mail: chemorg@anrb@ru; тел.: +7 (347) 235-55-60. Сайт: http://w3.chem.anrb.ru.

Я, Третьякова Елена Валерьевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Третьякова Е.В.

11.11.2024 г.

Подпись к.х.н. Е.В. Третьяковой удостоверяю:

Главный ученый секретарь УФИЦ РАН, к.а.н. Фаттахова Р.Х.

11.11.2024 г.