

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Мункуева Алдара Аюровича

«Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия

Актуальность темы исследования.

Представленное диссертационное исследование Мункуева Алдара Аюровича посвящено синтезу новых соединений на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своей структуре монотерпеновые фрагменты различного структурного типа, а также изучению взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью.

Возрастзависимые нейродегенеративные заболевания являются одними из наиболее социально-значимых. Число больных, страдающих деменциями, неуклонно возрастает и сейчас оценивается в более 55 млн. человек во всем мире. Несмотря на огромные затраты на создание новых лекарств для лечения нейродегенеративных заболеваний, ни один низкомолекулярный препарат не был выведен на мировой рынок за последние 15 лет. После череды провалов масштабных исследовательских программ по созданию препаратов для лечения болезни Альцгеймера и ряда близких нейродегенеративных заболеваний фокус внимания в последние годы сместился на поиски средств, действие которых направлено на мишени, играющих ключевую роль в патогенезе этих заболеваний, в том числе на коррекцию эпигенетических факторов.

Ещё одной социально-значимой проблемой современной медицины является отсутствие эффективных и, что немаловажно, безопасных инструментов в терапии онкологических заболеваний. Приобретение лекарственной устойчивости и возникновение резистентности опухолей, что объясняется большим разнообразием патогенеза и этиологии опухолей, их развитием и симптоматикой, а также тяжёлые побочные эффекты химиотерапевтических препаратов снижают клиническую эффективность существующих на сегодняшний день способов лечения злокачественных новообразований.

Таким образом, получение новых ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1), перспективной мишени для противоопухолевой терапии, и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилсодержащих триазольных

производных, имеющих в своей структуре монотерпеновые фрагменты различного структурного типа, является **актуальным** направлением исследований в органической и медицинской химии.

Научная новизна

Автором впервые получены 1-адамантилсодержащие 3-тиопроизводные 1,2,4-триазола, *N*-ацилзамещенных 1,2,4-триазилин-3-тионов и 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов с монотерпеновыми фрагментами различной структуры. Разработан метод получения соединений с новым 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-оновым ядром. Обнаружено, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тиона с монотерпеновыми α,β -непредельными карбоновыми кислотами в этилацетате при 75°C в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты сопровождается протеканием внутримолекулярной реакции *thia*-Михаэля с образованием циклических аддуктов. В результате анализа данных, полученных в ходе *in vitro* скрининга некоторых синтезированных соединений, было выявлено, что синтезированные соединения проявляют ингибирующую активность в отношении TDP1, причем влияние оказывают как гетероциклическое ядро, так и структура монотерпенового фрагмента. Показано, что комбинация топотекана с 1,2,4-триазолом, содержащим (+)-камфоленовый остаток, снижает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана на клетки HeLa в 4 раза, при этом уменьшая его токсическое воздействие на условно нормальные клетки HEK293A. На основе открытых соединений был получен патент РФ, что подтверждает уникальность синтезированных структур и новизну предложенного дизайна биологически активных молекул.

Также в ходе выполнения исследования впервые предложен дизайн и осуществлен синтез потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих в качестве линкера монотерпеновый остаток и имеющих адамантилзамещенные триазольные фрагменты, а также гидроксаматную/меркаптоацетамидную цинк-связывающие группы. Обнаружено, что полученные соединения обладают цитопротекторными свойствами, способностью ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз и процесс перекисного окисления липидов, а также подавлять агрегацию β -амилоида.

Перечисленные результаты представляют **теоретическую и практическую** значимость работы.

Общая структура и апробация работы

Диссертационная работа Мункуева Алдара Аюровича изложена на 152 страницах машинописного текста и состоит из списка используемых сокращений, введения, обзора литературных данных (Глава 1), обсуждения результатов (Главы 2), экспериментальной части (Глава 3), заключения, а также списка цитируемой литературы, включает 78 схем, 24 рисунка и 18 таблиц. Список литературы содержит 154 наименования зарубежных и отечественных авторов. По результатам проведенного исследования опубликованы 3 статьи в российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных Scopus, Web of Science и РИНЦ, а также 7 тезисов докладов на профильных конференциях. Также был получен патент на изобретение.

Во **введении** соискатель обосновывает актуальность темы исследования, научную новизну и практическую значимость, определяет цели работы и перечисляет основные положения, выносимые на защиту.

Обзор литературы соответствует заявленной теме исследования и посвящен вопросу таутомерии 1,2,4-триазилин-3-тионов, методам их получения и некоторым способам химической трансформации данного структурного блока. Также в обзоре рассмотрен прикладной потенциал соединений этого типа в контексте проявляемой ими биологической активности.

Обсуждение результатов включает обоснование структурного дизайна ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов, синтез соединений-предшественников, получение 1-адамантилсодержащих 3-тиопроизводных 1,2,4-триазола, *N*-ацилзамещенных 1,2,4-триазилин-3-тионов, 6,7-дигидро-5*H*-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазинов и 5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7(8*H*)-онов, содержащих монотерпеновые фрагменты. В ходе работы диссертантом был проведен анализ данных, полученных в ходе *in vitro* скрининга некоторых синтезированных соединений на предмет активности в отношении TDP1 и эксперимента по изучению синергии с топотеканом, найдены некоторые закономерности «структура-активность».

Во второй части **обсуждения результатов** приведен синтез исходных адамантильных производных, модификацию 7-гидроксицитронеллала и получение целевых гидроксамовых кислот и меркаптоацетамидов. В работе приведен анализ данных по влиянию некоторых синтезированных соединений на перекисное окисление липидов и β -агрегацию амилоида, изучены цитопротекторные свойства и их опосредованное действие на гистоновые деацетилазы.

В экспериментальной части представлены методики синтеза и данные по идентификации полученных производных. Структуры синтезированных соединений доказаны с привлечением широкого набора физических методов, применяемых в органической химии (ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H и ^{13}C , двумерная ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ). **Достоверность** представленных данных **не вызывает сомнения**.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений **не вызывает сомнения**. Работа прошла успешную апробацию на российских и международных конференциях и симпозиумах и выполнена на современном научном уровне. По материалам диссертации опубликовано 7 тезисов, 3 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в список изданий, рекомендованных ВАК РФ, получен 1 патент на изобретение. На основании анализа текста работы и публикаций автора можно заявить, что цель работы, сформулированная во введении, достигнута, а соответствующие ей задачи выполнены. Текст автореферата и публикации автора отражают содержание представленной к защите диссертационной работы.

В ходе прочтения работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Литературный обзор хорошо раскрывает синтетические подходы к получению 1,2,4-триазилин-3-тионов и биологическую активность некоторых производных этого класса. Однако, поскольку в работе этот скаффолд используется в качестве биоизостерной замены амидной группы (а также некоторых других) и линкерного фрагмента между другими известными фармакофорными группами, следует рассмотреть более специфические аспекты. В частности, важно было бы включить литературные примеры применения 1,2,4-триазилин-3-тионового фрагмента и схожих структурных единиц именно в этом качестве. Это добавило бы контекст и обоснование для использования данного фрагмента в исследовании.
2. Также необходимо обсудить влияние 1,2,4-триазилин-3-тионов и подобных гетероциклов на физико-химические свойства молекул, их метаболическую стабильность, токсичность или спектр побочных активностей в живых системах. Это позволило бы оценить риски проекта и подчеркнуло потенциальные преимущества и ограничения предложенного подхода.
3. На рисунке 10 и в связанном с ним тексте следовало указать, докинг-позы какого именно соединения приводится и добавить сравнение его с ациклическим аналогом, например содержащим амидный, тиаамидный или сложноэфирный линкер.

Отсутствие подписей у многих рисунков и схем в целом является недочетом оформления и осложняет восприятие работы.

4. Не ясно, удалось ли авторам установить активность синтезированных нейропротекторных соединений отношении HDAC и оценить вклад использованных гетероциклических фрагментов и монотерпеновых линкеров в целевую активность. В результатах тестов для этих соединений отсутствуют данные для соединения-прототипа 17 и/или препаратов сравнения, что не позволяет сделать однозначный вывод о результативности предложенного подхода к дизайну соединений данного типа.
5. В тексте присутствуют незначительные опечатки, например стр. 15 «остов с атомом серы 3-ем положении», стр. 92 «Одним из таких групп, способных хелатировать ион цинка». Эти неточности, однако, никак не влияют на восприятие диссертационной работы.

В целом указанные замечания не затрагивают сути работы, не вступают в противоречия с основными положениями диссертации и не снижают общую научную оценку представленного научного исследования.

Заключение

Диссертационная работа Мункуева Алдара Аюровича на тему «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая вносит свой вклад в решение важных задач в области органической и медицинской химии. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в областях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений и 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, а также паспорту специальности 1.4.16. Медицинская химия в области 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. Представленная диссертационная работа соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Мункуев Алдар Аюрович, заслуживает присуждения степени

