

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. В настоящее время от нейродегенеративных заболеваний страдают около миллиарда человек, при этом каждый год регистрируется приблизительно 10 млн. новых случаев заболевания. Серьезной проблемой является отсутствие подходов и методов лечения этих заболеваний, способных предотвратить или остановить их прогрессирование. В связи с этим, одной из первостепенных задач как современной медицинской химии и фармакологии, так и системы здравоохранения в целом, является создание оригинальных лекарственных препаратов для лечения нейродегенеративных расстройств. Не меньшим вызовом современной медицины является все большее распространение онкологических заболеваний. На настоящий момент смертность от рака занимает второе место в мире после сердечно-сосудистых заболеваний, и поиску новых противораковых препаратов посвящено большое количество усилий химиков-синтетиков всего мира.

Одним из наиболее широко применяемых подходов к разработке новых потенциальных лекарственных препаратов является структурная модификация природных метаболитов, проявляющих биологическую активность. Весьма перспективными с этой точки зрения являются монотерпеноиды, являющиеся вторичными метаболитами растений. Эти соединения и их производные обладают широким спектром биологической активности, среди которых находится и антипаркинсоническая. Помимо биологической активности важно отметить доступность монотерпеноидов, получаемых из возобновляемого сырья, что делает их еще более привлекательными с точки зрения создания на их основе новых лекарственных препаратов. Значительный интерес представляют также производные адамантана, известные в первую очередь противовирусной активностью (к примеру, препараты амантадин, римантадин, тремантадин). На основе адамантана также создан препарат мемантин, применяемый для купирования симптомов болезни Альцгеймера; кроме того, в настоящий момент изучается возможность использования мемантина в качестве препарата для замедления прогрессирования болезни Паркинсона. Наконец, трудно переоценить роль гетероциклических соединений в создании новых типов биологически активных агентов. Среди их большого разнообразия можно выделить производные 1,2,4-триазола, содержащие в 3-ем положении атом серы. Соединения данного структурного типа проявляют антиоксидантную, противовоспалительную, противоопухолевую и прочие виды активности.

Надо отметить, что создание полифункциональных молекул, сочетающих в себе несколько фармакофорных фрагментов, и способных проявлять повышенную актив-

ность и биодоступность, а также меньшую токсичность за счет синергетического эффекта, в последние годы приобретает все большее значение. С этой точки зрения, сочетание адамантановых, монотерпеновых и триазольных фрагментов в одной молекуле является весьма интересным направлением исследований. Перспективность этого подхода подтверждается, к примеру, способностью адамантановых производных монотерпеноидов к ингибированию фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (Tdp1) – перспективной мишени для противоопухолевой терапии.

Таким образом, диссертационная работа Мункуева Алдара Аюровича, **целью** которой является синтез новых соединений на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своей структуре монотерпеновые фрагменты различного структурного типа; изучение взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью, безусловно, **актуальна и практически значима**.

Общая структура и апробация работы. Представленная диссертационная работа изложена на 152 страницах машинописного текста и содержит 78 схем, 24 рисунка и 18 таблиц. Работа построена традиционно 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 (144 литературных источника). Основное содержание диссертационного исследования изложено в 3 статьях в журналах, входящих в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых международными библиографическими базами данных (Scopus, Web of Science). Полученные результаты были доложены на 7 конференциях различного уровня. Кроме того, по материалам работы был получен 1 патент на изобретение.

Литературный обзор. В первой главе обобщены основные подходы к получению 1,2,4-триазоло-3-тионов, рассмотрены вопросы их таутомерии, и суммированы основные методы функционализации этих соединений, преимущественно их реакции с электрофильными агентами. В целом, данная глава достаточно полно отражает текущее состояние исследований в этой области и позволяет сделать обоснованное заключение о новизне и актуальности выбранного автором направления исследований.

Содержание работы и её научная новизна. Вторая глава посвящена обсуждению собственных результатов. Здесь автором приведены основные результаты проведённого исследования. Так, автором впервые были синтезированы 1-адамантилсодержащие тиопроизводные 1,2,4-триазола, содержащие в 3-ем положении монотерпеновые фрагменты. Изучена реакция 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами различного строения, в том числе содержащими α,β -непредельную карбоксильную группу, в присутствии активаторов карбоксильной группы. Показано, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тиона с 3,7-диметилоктановой и цитронелловой кислотами в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты приводит к образованию продукта

N2-замещения. Обнаружено, что при проведении реакции с (–)-миртеновой и (–)-перилловой кислотой в аналогичных условиях основными продуктами являются полициклические соединения – производные бензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-она, что объясняется протеканием внутримолекулярной реакции Михаэля. Проведен синтез 1-адамантилсодержащих производных [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты различной структуры, в том числе ациклический, моноциклический и бициклический остовы. Разработан метод получения ранее не описанных [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-онов на основе 1,2,4-триазилин-3-тионового фрагмента.

Изучена способность некоторых полученных соединений к ингибированию фермента Tdp1 человека, обнаружено, что большинство полученных производных проявляют ингибирующую активность в микромолярном диапазоне концентраций. Выявлены некоторые закономерности «структура-активность», установлено, что наиболее эффективным ингибитором являются 1-адамантильные производные 1,2,4-триазоло-3-тиола, содержащие 3,7-диметилоктильный заместитель и остаток (–)-нопола в 3-ем положении. Показано, что комбинация топотекана с некоторыми синтезированными ингибиторами Tdp1 приводит к повышению цитотоксического эффекта данного противоопухолевого препарата в отношении линии клеток HeLa. При этом наиболее эффективным сенситизатором является соединение, содержащее (+)-камфоленовый остаток, которое снижает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана в 3-4 раза. Более того, данное соединение обладает способностью уменьшать токсическое воздействие топотекана на здоровые клетки НЕК293А, что безусловно представляет большой интерес и делает его перспективным кандидатом для дальнейших *in vivo* исследований. Автором впервые был использован монотерпеновый линкер в дизайне потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилзамещенных триазольных производных, имеющих как гидроксаматный, так и меркаптоацетамидный цинк-связывающий фрагменты. Обнаружена способность некоторых полученных соединений подавлять агрегацию β-амилоида и проявлять антиоксидантный потенциал, а также их цитопротекторные свойства. Совокупность этих исследований и впервые проведенных превращений обеспечивает **научную новизну** работы.

Достоверность результатов и выводов **не вызывает сомнения**, так как они базируются на качественном экспериментальном материале, обеспеченном широким и квалифицированным использованием большого арсенала физических методов, применяемых в органической химии (ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопия, двумерная ЯМР-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения).

Практическая значимость работы заключается в разработке подходов к синтезу новых адамантилсодержащих триазолов (тиопроизводных 1,2,4-триазола, производных [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазина, бензо[*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3]тиазин-9-она, [1,2,4]триазоло[5,1-*b*][1,3,5]тиадиазепин-7-она), имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты. В ряду полученных соединений было выявлено соединение-

лидер, способное снижать полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана в 3-4 раза и обладающее способностью уменьшать токсическое воздействие топотекана на здоровые клетки НЕК293А. Отмечу, что практическая значимость работы дополнительно подчеркивается получением 1 патента на изобретение.

По представленной работе имеются **следующие замечания**:

1. От каких факторов зависит хемоселективность реакций, приведённых на схемах 53 и 54 (атака электрофила либо по атому серы, либо по атому азота при алкилировании и ацилировании соединения **123**, соответственно)? Возможно ли регулировать направление алкилирования/ацилирования, получая таким образом региоизомерные продукты?
2. С чем связан более низкий выход соединений **124c,f,g** (48-64%) по сравнению с остальными соединениями (82-96%)? Наблюдалось ли в этих случаях образование побочных продуктов?
3. На стр. 65 автором описан эксперимент по изомеризации соединения **128b** в диастереомерное соединение **128a**, и приведено соотношение диастереомеров – 1 : 0.75. К сожалению, из описания эксперимента неясно, является ли это соотношение равновесным. Возникает вопрос – насколько это диастереомерное соотношение соответствует распределению Больцмана с учётом относительных энергий диастереомеров **128a** и **128b**, приведённых на рис. 15?
3. В ходе синтеза соединений **137** в качестве катализатора использовалась оптически чистая (+)-камфорсульфоновая кислота. Какими соображениями руководствовался автор при выборе катализатора? Как правило, использование энантиочистых катализаторов подразумевает попытку стереоселективного синтеза, однако в данном случае какие-либо асимметрические центры в структуре продуктов отсутствуют.
4. На стр. 72, при обсуждении данных таблицы 8, автор отмечает, что при увеличении количества кратных связей в монотерпеновом фрагменте (фактически, при увеличении его конформационной жёсткости) способность соединений **124** ингибировать фермент TDP1 снижается. Можно ли из этого сделать вывод, что на ингибирующую способность оказывает влияние конформационная гибкость этого фрагмента? Отмечу, что аналогичная тенденция отмечена автором и в отношении соединений **130-137** на стр. 74 – увеличение размера цикла (а следовательно, и конформационной гибкости) положительно сказывается на способности соединений ингибировать фермент TDP1.
5. При сравнительном анализе данных, приведённых в таблицах 8 (стр. 71) и 11 (стр. 76) обращает на себя внимание, что наиболее активные ингибиторы фермента TDP1 (соединения **124a,b,e**) являются наименее токсичными в отношении клеточной линии HeLa, и наоборот – один из двух наименее активных ингибиторов (соединение **124d**) обладает наибольшей цитотоксичностью. К сожалению, в таблице 11 отсутствуют данные для наименее активного ингибитора – соединения **124j**. Тем не менее, возни-

кает вопрос – имеет ли наблюдаемая зависимость под собой какие-либо основания, и какими соображениями её можно (если можно) объяснить?

6. На стр. 59, при обсуждении спектров ЯМР соединений **124** автором отмечается, что в спектрах наблюдается «сигнал..., отвечающий диастереотопным протонам метиленовой группы». Это вызывает некоторое недоумение, поскольку таких сигналов должно быть два – по одному для каждого магнитно-неэквивалентного протона. Впрочем, в экспериментальной части эти сигналы описаны верно, так что замечание можно отнести к опечаткам.

7. В работе также имеется ряд оформительских недочётов: на стр. 56 стоило бы изобразить побочный продукт (3,7-диметилоктил-3,7-диметил октаноат), о котором идёт речь; в таблицах 17 (стр. 97) и 18 (стр.98) отсутствуют формулы соединений, что несколько затрудняет их восприятие; неудачным является выражение «магистральный способ создания» (стр. 90), было бы лучше написать «основной», и т.д. В целом, однако, работа оформлена весьма тщательно и число таких недочётов крайне невелико.

Подчеркну, что имеющиеся замечания не являются принципиальными, не затрагивают суть работы и не портят общего положительного впечатления, а также не ставят под сомнение цель работы и положения, выносимые на защиту автором. Поставленная цель – синтез новых соединений на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своей структуре монотерпеновые фрагменты различного структурного типа; а также изучение взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью – автором полностью достигнута. Совокупность полученных автором результатов можно квалифицировать как решение актуальной фундаментальной задачи, имеющей существенное значение как для органической, так и для медицинской химии.

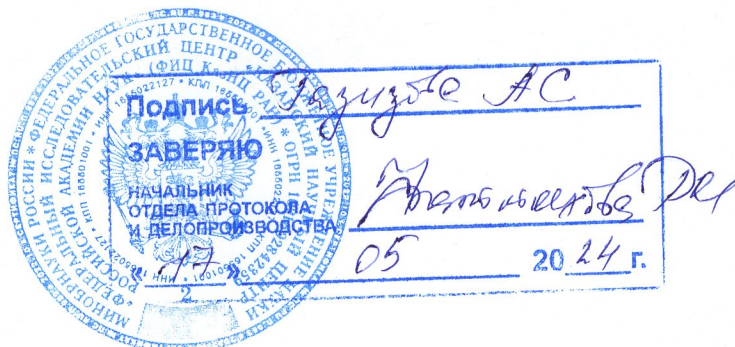
Заключение. Диссертационная работа Мункуева Алдара Аюровича на тему «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой содержится решение научной задачи, имеющей большое значение для органической и медицинской химии, а именно – разработка подходов к синтезу адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своей структуре монотерпеновые фрагменты различного структурного типа, оценка их способности к ингибированию фермента Tdp1 человека и их нейропротекторных свойств, а также выявление соединения-лидера, увеличивающего цитотоксичность топотекана по отношению к опухолевым клеточным линиям в несколько раз и одновременно снижающего его цитотоксичность в отношении нормальных клеточных линий. Автором проведено актуальное исследование, выполненное на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Автореферат и публикации соответствуют основному содержанию диссертации. Полученные автором результаты и сделанные на их основе выводы достоверны и не вы-

зывают сомнений. Автором корректно цитируются как литературные данные, так и собственные публикации, вероятность плагиата полностью исключена. Диссертация соответствует специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов и обоснованность выводов, считаю, что диссертационная работа «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих моноптерпеновые фрагменты» полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» (Постановление Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Мункуев Алдар Аюрович – заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия, 1.4.16. Медицинская химия.

Официальный оппонент,
ведущий научный сотрудник лаб.
Элементоорганического синтеза им А.Н.
Пудовика ИОФХ им. А.Е. Арбузова –
обособленного структурного
подразделения ФИЦ КазНЦ РАН,
доктор химических наук по
специальности 1.4.3. (02.00.03)
Органическая химия

Газизов Альмир Сабинович
17 мая 2024 г.



Газизов Альмир Сабинович, ведущий научный сотрудник лаборатории Элементоорганического синтеза им А.Н. Пудовика Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук».

420088, РФ, г. Казань, ул. Арбузова, 8. Телефон: +7 (843)272-73-24; e-mail: agazizov@iopc.ru