

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ
ХИМИЧЕСКОЙ БИОЛОГИИ
И ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
(ИХБФМ СО РАН)

Просп. ак. Лаврентьева, 8, г. Новосибирск, 630090
тел. (383) 363-51-50
факс (383) 363-51-53
E-mail: niboch@niboch.nsc.ru
http://www.niboch.nsc.ru

26.05.2025 № 15245 - 10-05/239
На № _____

Утверждаю

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Институт химической биологии и
фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии наук

д.х.н. В.В. Коваль

2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Подтуркиной Александры Владимировны

«Синтез новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола,
перспективных противопаркинсонических агентов»,

представленную на соискание

ученой степени кандидата химических наук

(специальность 1.4.3 Органическая химия)

Актуальность темы выполненной работы. Болезнь Паркинсона представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной неврологии. Это второе по распространенности нейродегенеративное заболевание после болезни Альцгеймера, поражающее около 0,2% населения мира. С возрастом вероятность стать жертвой болезни резко возрастает. По оценкам экспертов, число пациентов с болезнью Паркинсона может удвоиться в течение следующих 30 лет, что связано с общим старением населения. В настоящее время лечение болезни Паркинсона направленно на восполнение дефицита дофамина в мозге. Золотым стандартом остается применение леводопы - предшественника дофамина, который эффективно преодолевает гематоэнцефалический барьер. Однако длительное использование леводопы приводит к развитию серьезных осложнений, включая моторные флуктуации и лекарственные дискинезии, которые существенно ограничивают ее применение. Альтернативными подходами являются агонисты дофаминовых рецепторов, ингибиторы MAO-B и ингибиторы COMT. Однако их эффективность обычно уступает леводопе.

Природные соединения, в частности монотерпены и монотерпеноиды, представляют особый интерес для разработки биологически активных соединений. Среди

синтезированных производных монотерпеноидов стоит выделить соединение (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диол (Проттремин), который показал высокую противопаркинсоническую активность *in vivo*. Важно отметить, что по эффективности данное соединение не уступает леводопе, при этом обладая меньшей токсичностью. Выполненные ранее модификации структуры Проттремина, в частности получения активного метаболита – (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида, показали перспективность поиска новых способов модификации молекулы Проттремина для создания новых противопаркинсонических агентов. Работа Подтуркиной А.В. выполнялась в соответствии с планами НИР НИОХ СО РАН и при поддержке грантов РФФИ и РНФ, что также подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Общая оценка содержания диссертационной работы, степень ее завершенности и качеств оформления. Диссертационная работа Подтуркиной А.В. построена классическим образом и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы, включающего 107 литературных источников, и приложения. Работа изложена на 124 страницах машинописного текста, содержит 76 схем, 26 рисунков и 4 таблицы. Наряду с чисто синтетическими разделами имеется раздел с описанием и анализом данных тестирования биологической активности некоторых из полученных соединений. В приложении представлены данные исследований биологической активности полученных соединений.

Во *введении* автором представлена актуальность темы диссертации, сформулированы цели и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, сформулированы положения, выносимые на защиту.

Литературный обзор (Глава 1) разделен на две части. Первая часть (раздел 1.1 и 1.2) посвящена рассмотрению методик синтеза Проттремина, его биологической активности и обзору подходов к модификации Проттремина, в частности изменения пространственного строения молекулы, удаление одной из функциональной группы, эпоксидирование двойной связи или введение заместителей в структуру монотерпеноида. Из обзора следует, что именно (4*S*,5*R*,6*R*) конфигурация молекулы и наличие всех четырех функциональных групп играет важную роль для проявления выраженной противопаркинсонической активности. В то же время автор отмечает, что получение 5,6-эпоксида пара-мента-1,8-диенового остова и раскрытие эпоксидного цикла различными нуклеофилами может позволить изучить влияние замены одной из гидроксильных групп на другую функциональную группу на противопаркинсоническую активность монотерпеноида без изменения его пространственного строения. В связи с этим вторая

часть литературного обзора (раздел 1.3) была посвящена методикам получения винильных эпоксидов.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из шести разделов. Первый раздел посвящен разработке метода стереоселективной замены гидроксильной группы у шестого атома углерода в Проттремине на различные заместители. Для этого были разработаны условия для стереоселективного получения *пара*-мента-1,8-диен 5,6-эпоксида с (4*S*,5*R*,6*S*) конфигурацией стереоцентров из 5,6-диацетата *пара*-мента-1,8-диенового ряда с транс-диаксиальным расположением ацетатных групп. Во втором разделе было осуществлено нуклеофильное раскрытие эпоксидного цикла в *пара*-мента-1,8-диен 5,6-эпоксида с использованием тиолов, первичных аминов и спиртов. В следующем разделе обсуждаются результаты изучения противопаркинсонической активности. Исходя из результатов тестирования, было выбрано соединение-лидер, аналог Проттремина с 1,2,4-триазол-3-тио фрагментом у шестого атома углерода, с высокой противопаркинсонической активностью. Далее была синтезирована библиотека аналогов и производных Проттремина с различными гетероциклическими заместителями у шестого или десятого атома углерода. Была исследована возможность модифицирования молекулы Проттремина путем введения различных заместителей, как у шестого, так и у десятого атома углерода. Предложен подход к получению производных активного метаболита Проттремина, (1*S*,2*R*,4*S*,5*R*,6*S*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диол 1,2-эпоксида.

Содержание автореферата в полной мере соответствуют содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты могут быть использованы в Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова КазНЦ РАН (Казань), Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН (Новосибирск), Уфимском институте химии УФИЦ РАН (Уфа), Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск) и в других организациях науки и высшего образования.

Основные результаты работы, имеющие практическую и научную значимость. Предложена методика получения 5,6-эпоксида *пара*-мента-1,8-диенового ряда с применением ранее не описанной в литературе реакции диацетата с *пара*-мента-1,8-диеновым остовом, содержащим транс-диаксиально расположенные диацетатные группы, в присутствии основания. Обнаружено, что замыкание эпоксидного цикла происходит стереоселективно. Разработаны методы региоселективного раскрытия 5,6-эпоксида *пара*-

мента-1,8-диенового ряда с использованием S-, N- и O-нуклеофилов. Практическая значимость проведенного исследования заключается в получении химической библиотеки аналогов и производных Проттремина, замещенных по шестому и/или десятому атому углерода. Выполнен анализ влияния структуры аналогов и производных Проттремина на противопаркинсоническую активность, исходя из данных *in vivo* тестирования синтезированных автором соединений на модели болезни Паркинсона, основанной на нейротоксине МФТП. Среди полученных соединений обнаружено соединение, содержащее 1,2,4-триазол-3-тио фрагмент у шестого атома углерода, с высокой противопаркинсонической активностью. В *in vivo* эксперименте на животных в поведенческих тестах «вешалка» и «открытое поле» введение соединения в дозе 1 мг/кг снижает моторный дефицит и увеличивает двигательную активность относительно мышей с индуцированным паркинсонизмом. В *in vitro* исследованиях на культивируемых дофаминовых нейронах показано, что соединение-лидер в дозе 1 нМ повышает выживаемость нейронов, как при спонтанной, так и при токсин-индуцируемой гибели, вызванной МФП⁺. Эффективность данного соединения оказалась значительно выше, чем у активного метаболита Проттремина.

Соответствие диссертационной работы заявленной специальности.

Диссертационная работа Подтуркиной А.В. соответствует паспорту специальности 1.4.3. Органическая химия в направлениях исследования: 1. Выделение и очистка новых соединений; 7. Выявление закономерности типа «структура-свойство».

Достоверность полученных результатов.

Для установления строения впервые полученных соединений (всего около 50 соединений), ранее не описанных в литературе, автор использовал ¹H и ¹³C ЯМР с привлечением корреляционной спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и рентгеноструктурного анализа. Структуры ранее описанных соединений, которые использовались в синтезе, подтверждены путем сравнения спектральных данных с литературными.

Апробация полученных результатов, публикации и автореферат диссертации.

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов подтверждены публикациями 5 статей рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ (все включены в базы данных Web of Science и Scopus). Результаты работы представлены в виде 5 стендовых и устных докладов российских и международных конференций. Также было получено 2 патента на изобретение. Опубликованные статьи и представление результатов на научных конференциях в полной мере раскрывают и передают содержание диссертационной работы.

По содержанию диссертации возникли следующие **вопросы и замечания**:

- 1) На стр 46 в тексте написано: “диола 10 и эпоксида 132 в соотношении 1:5”, но из таблицы 1 видно, что должно быть 5:1. На стр 61, вероятно, вместо соединения 138е должно быть 134е. На стр 49 соединение Б названо димером, но на схеме 55 это тример. На рисунке 15 у графиков нет обозначений А и Б.
- 2) На схеме 51 (и таблице 1) представлен результат взаимодействия диацетата 24 с выбранным основанием с получением целевого эпоксида 132 и побочного продукта диола 10 (Проттремин). Если считать, что все компоненты реакции были безводными, то не ясно как мог получиться продукт гидролиза исходного соединения. Чем обусловлено влияние растворителей на выход целевого продукта?
- 3) Чем обусловлено благоприятное как по выходу, так и по соотношению продуктов реакции влияние замены кислотного катализатора данной реакции с паратолуолсульфокислоты на Амберлист-15?
- 4) На рисунке 13 раздела 2.3 представлены структуры протестированных на биологическую активность синтезированных соединений, однако это далеко не полный список полученных в предыдущем разделе различных замещенных по положению С-6 производных Проттремина. Как осуществлялся выбор соединений для изучения активности?
- 5) На схеме 76 представлены продукты взаимодействия эпоксида 161 с различными тиолами. Однако данный набор тиолов сильно отличается от набора, использованного для получения библиотеки соединений 134-ых (полученных из эпоксида 132). Чем обусловлен выбор применяемых тиолов в каждом из случаев?
- 6) Помимо применения малых молекул существует ряд других подходов для борьбы с болезнью Паркинсона. В частности, компания-лидер по разработке олигонуклеотидных препаратов IONIS pharmaceuticals (наиболее яркий пример их успеха создание препарата SPINRAZA для борьбы со спинальной мышечной атрофией, СМА) проводит клинические испытания олигонуклеотида ION464, предназначенного для подавления продукции белка альфа-синуклеина в качестве потенциального средства терапии группы нейродегенеративных заболеваний, включающих болезнь Паркинсона и множественную системную атрофию (МСА). Как вы оцениваете перспективность низкомолекулярных препаратов в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями относительно применения других классов соединений, таких как антитела и олигонуклеотиды?

Закключение. Приведенные замечания не носят принципиального характера и не отражаются на ее общей положительной оценке. Представленная научно-квалификационная работа является актуальным научным исследованием, выполненным на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. Основные положения и выводы работы оригинальны, основаны на большом экспериментальном материале, их достоверность не вызывает сомнения. Представленная диссертационная работа Подтуркиной Александры Владимировны «Синтез новых производных и аналогов (4*S*,5*R*,6*R*)-пара-мента-1,8-диен-5,6-диола, перспективных противопаркинсонических агентов» является научно-квалифицированной работой, которая по поставленным задачам, актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ №842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а её автор Подтуркина Александра Владимировна заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв на диссертацию подготовлен заведующим Лаборатории химии нуклеиновых кислот к.х.н. Купрюшкиным М.С., обсужден и утвержден на семинаре лаборатории от 22.05.2025.

Председательствующий на заседании:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник,
заведующий лабораторией химии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН

 / Купрюшкин Максим Сергеевич

«26» мая 2025

Подпись

ФИО

630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8.

Рабочий телефон: +7 (383) 363-51-45, e-mail: kuprummax@niboch.nsc.ru

ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского
отделения Российской академии наук

Почтовый Адрес: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8.

Телефон: +7 (383) 363-51-50

E-mail: niboch@niboch.nsc.ru

Подпись к.х.н. зав. лаборатории химии нуклеиновых кислот Купрюшкина М.С. заверяю:

Ученый секретарь ИХБФМ СО РАН

 / Логашенко Евгения Борисовна

Подпись

ФИО