

ОТЗЫВ
на автореферат диссертации Цыпышева Дмитрия Олеговича
Монотерпен – кумариновые конъюгаты, соединенные
гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные
соединения», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальностям: 1.4.3. органическая химия и 1.4.16.
медицинская химия

Синтез биологически активных соединений на основе вторичных природных метаболитов в настоящее время является одной из наиболее перспективных и интенсивно развивающихся областей органической и медицинской химии. В этом плане пренилированные кумарины, в частности, сочетающие кумариновые и монотерпеновые фрагменты, представляют собой весьма перспективные объекты для разработки новых лекарственных препаратов.

Поэтому тема диссертационной работы Цыпышева Д.О., посвященная синтезу кумарин-монотерпеновых конъюгатов – новых потенциальных ингибиторов репродукции респираторно - синцитиального вируса (PCB) и фермента репарации ДНК (TDP1) является актуальной, а ее выполнение – важной и своевременной.

Судя по содержанию автореферата, при выполнении диссертационной работы автором проведен значительный объем экспериментов, получены значимые как в теоретическом, так и в практическом плане результаты. При этом синтезированы 94 новых соединений. В частности, впервые синтезированы монотерпен – кумариновые конъюгаты, соединенные 1,2,3-триазольными и изоксазольными гетероциклическими линкерами.

Установлено, что для синтеза триазол-связанных конъюгатов эффективным является подход на основе катализируемой солями меди реакции 1,3 – диполярного циклоприсоединения азидов терпенового ряда к 7-пропаргиловым эфирам кумаринов. Синтез конъюгатов изоксазол-связанного ряда реализовано путем [3+2]-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов, генерируемых *in situ* из оксимов циклических терпенов, к 7-пропаргиловым эфирам кумаринов, а для оксимов ациклических терпенов осуществлен альтернативный путь синтеза, включающий стадию получения 5-хлорметилизоксазольных производных ациклических терпенов с дальнейшим их присоединением к модифицированным 7-гидроксикумаринам.

Проведенные биологические эксперименты и молекулярный докинг свидетельствуют, что монотерпен-кумариновые конъюгаты, связанные триазольными линкерами, являются высокоэффективными противовирусными агентами в отношении PCB, проявляющие высокие индексы селективности, и при этом их селективной мишенью является белок F.

По результатам изучения противоопухолевой активности *in vitro* определено, что изоксазол-связанные кумарин-монотерпеновые конъюгаты

ингибируют активность фермента TDP1 в субмикромолярном и нижнем микромолярном диапазоне концентраций.

При этом обнаружено, что образцы трех синтезированных конъюгатов, способны повысить цитотоксичность противоопухолевого препарата «Топотекана» в отношении рака шейки матки Hela, усиливая его цитотоксический эффект.

Строение синтезированных конъюгатов установлено на основании данных одномерных и двумерных ^1H , ^{13}C -ЯМР спектров, масс-спектров высокого разрешения, рентгеноструктурного анализа. Выявлена взаимосвязь «структура-активность» в ряду монотерпен-кумариновых конъюгатов в отношении PCB и TDP1.

Результаты работы прошли широкую апробацию на ряде международных и всероссийских конференций. Опубликованы 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых в базах Web of Science и Scopus, тезисы 7 докладов, получен патент РФ.

В целом, все вышеизложенное позволяет оценить диссертационную работу Цыпышева Д.О. как цельное и завершенное исследование, и при этом достоверность результатов, полученных автором, не вызывают сомнений.

Замечаний по тексту автореферата не имеется.

Диссертационная работа Цыпышева Дмитрия Олеговича по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени научной новизны, достоверности, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор вполне заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям: 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Председатель правления
АО «Научно-производственный центр
«Фитохимия»,
заслуженный деятель Республики Казахстан,
лауреат Государственной премии РК
в области науки и техники,
академик НАН РК,
доктор химических наук, профессор

С.М. Адекенов

Шифр специальности: 02.00.10-Биоорганическая химия, химия природных и физиологически активных веществ.

Республика Казахстан, 100009, г. Караганда,
ул. М. Газалиева, 4
АО «НПЦ «Фитохимия»
тел. 8(7212) 43-31-27
e-mail: info@phyto.kz

