

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Дмитрия Олеговича Цыпышева
«Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером,
перспективные биологически активные соединения», представленной на соискание
ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия
и 1.4.16. Медицинская химия

Функционализация природных соединений, проявляющих нативную биологическую активность, является одним из наиболее эффективных подходов в медицинской химии для создания новых фармакологически перспективных лекарственных средств. В ряду таких биологически активных веществ/природных компонентов популярны кумарины (хромон-2-оны) и монотерпены, представляющие собой крупнейшие классы вторичных растительных метаболитов. Эти вещества, присутствующие в корнях, стеблях, коре, листьях, семенах, плодах или цветах различных видов растений, имеют доступную сырьевую базу и демонстрируют широкий спектр биологических свойств. Кислородсодержащие производные кумарина и монотерпены, как правило, имеют низкую токсичность. Кроме того, эффективный синтез гидроксилсодержащих кумаринов путем конденсации Пехмана делает эти соединения легкодоступными для получения разнообразных библиотек и для оптимизации структуры выявленных кандидатов в лекарства. За последние три десятилетия природные кумариновые соединения, включая монотерпеноидный класс кумаринов, а также их синтетические аналоги привлекли большое внимание в качестве ведущих скаффолдов для разработки низкомолекулярных противомикробных, противоопухолевых, нейропротекторных, противовоспалительных и противовирусных препаратов. Поэтому **диссертационная работа Дмитрия Олеговича Цыпышева**, посвященная синтезу новых потенциальных ингибиторов репродукции респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и фермента репарации ДНК (Tdp1) на основе кумаринов и функционализированных монотерпенов, соединенных посредством гетероциклических линкеров, **актуальна**. Следует также отметить, что эта работа является продолжением успешно проводимых ранее в НИОХ СО РАН исследований по поиску новых противовирусных (в частности вирус РСВ) и противоопухолевых (в частности ингибиторы Tdp1) лекарственных средств на основе биологически активных веществ различного происхождения (усниновая кислота, адамантаны, кумарины и др.). К основным результатам, обеспечивающим научную новизну исследования, можно отнести следующие разработки: осуществлен дизайн и синтез большой серии неизвестных ранее монотерпен-кумариновых конъюгатов, соединенных 1,2,3-триазольным и изоксазольным линкерами. При этом автор успешно использовал классические методы и подходы органической и медицинской химии, включая региоселективные реакции [3+2]-диполярного циклоприсоединения азидов и оксимов терпеновой структуры к пропаргильным эфирам 7-гидроксикумаринов. Синтез библиотеки структурно близких гибридных молекул с варьированием различных структурных параметров в монотерпеновом и кумариновом блоках, связанных различными гетероциклическими линкерами, позволил на следующем этапе выполнения работы провести анализ взаимосвязи структуры и биологической активности исследуемых веществ. Большинство синтезированных монотерпен-кумариновых конъюгатов с триазольным линкером проявили *in vitro* ингибирующую активность в отношении РСВ-вируса в низком микромолярном и субмикромолярном диапазоне концентраций. Что

особенно важно, наиболее активные в этом ряду соединения (38, 44-47) продемонстрировали высокие индексы селективности (значения полуингибирующих и полцитотоксических концентраций IC_{50} и CC_{50}). Анализ взаимосвязи структуры и противовирусной активности исследуемых веществ показал также, что структура монотерпенового фрагмента, размер аннулированного алифатического кольца в кумариновом блоке и тип гетероциклического линкера существенно влияют на противовирусную активность. На основании результатов экспериментов по времени добавления веществ и данных молекулярного моделирования автором работы сделано предположение, что потенциальной мишенью исследуемых агентов является F-белок репликации РСВ-вируса. Другой выявленной важной особенностью синтезированных Д.О. Цыпышевым новых монотерпен-кумариновых конъюгатов является их способность ингибировать тирозил-ДНК-фосфодиэстеразу 1 (Tdp1), один из ферментов в системе репарации ДНК. Большинство полученных конъюгатов, в основном с изоксазольным линкером, продемонстрировали высокое ингибирующее действие и сенсibilизировали цитотоксичность известного противоопухолевого препарата топотекана в отношении раковой клеточной линии HeLa. Таким образом, все перечисленные выше результаты свидетельствуют о том, что **представленная к защите диссертационная работа содержит научную новизну и имеет теоретическую и практическую значимость.** Заключение, сделанное автором на основании полученных результатов собственных экспериментальных исследований, согласуются с поставленными задачами исследования и в полной мере отражает основные итоги проделанной работы. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science. Практическая значимость работы подтверждена получением патента РФ 2826 560. Результаты работы активно представлены на 7 всероссийских и международных конференциях в виде устных докладов

Критических замечаний работа не вызывает. Однако к автореферату есть несколько замечаний, не влияющих на высокую оценку работы.

1. В тексте раздела 3 или в пояснениях к таблицам 1 и 2 "*Активность конъюгатов в отношении РСВ А и В*" было бы целесообразно указать, на каких клеточных линиях проводился эксперимент и был получен индекс селективности, который может существенно меняться в зависимости от типа клеток.

2. Было бы целесообразно добавить столбец в таблицу 6 (раздел 4) со значениями полцитотоксических концентраций исследуемых соединений. В тексте просто лаконично упоминается о собственной цитотоксичности конъюгатов в отношении клеток линии HeLa в концентрации до 10 мкмол.

3. Исходные нативные соединения и их пропаргильные эфиры или азиды не проявляли активность в условиях экспериментов? Было бы целесообразно это указать в тексте.

На основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа Цыпышева Дмитрия Олеговича «Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, решающую важную задачу в области органической химии и медицинской химии по синтезу новых потенциальных ингибиторов репродукции респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и

ингибиторов фермента репарации ДНК (Tdp1) на основе монотерпен-кумариновых конъюгатов. Представленная диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (с изменениями и дополнениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Цыпышев Дмитрий Олегович является высоко квалифицированным специалистом в области органической химии и медицинской химии и заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Спивак Анна Юльевна, кандидат химических наук (специальность 02.00.03 - Органическая химия), старший научный сотрудник (специальность 02.00.03 - Органическая химия), старший научный сотрудник лаборатории органического синтеза ИНК УФИЦ РАН.

Институт нефтехимии и катализа Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Адрес: 450075, Респ. Башкортостан Уфа пр-т. Октября, 141, **Тел.:** 8 (347) 284-27-50

Сайт: ink-ran.ru

E-mail: us ink@anrb.ru

Я, Спивак Анна Юльевна, согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись

А.Ю. Спивак

«11» ноября 2025 г.

Подпись к.х.н. А.Ю. Спивак удостоверяю:

Ученый секретарь ИНК уфим. РАН, к.х.н.

И.Н. Павлова

«11» ноября 2025 г.