

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Цыпышева Дмитрия Олеговича «Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия

Природные соединения благодаря разнообразию строения углеводородных скелетов и наличию гетероатомных функциональных групп обладают широким спектром биологической активности, что отражено в обширной практике использования препаратов на их основе в фармацевтике. Выявление структурных единиц, определяющих на молекулярном уровне эффективность фармагента в терапии определенного заболевания, является основой для направленного поиска и создания новых селективных лекарственных средств. В связи с этим особую значимость приобретает разработка синтетических методов для создания библиотек новых соединений с различными комбинациями природных и синтетических строительных блоков, исследование биоактивности полученных конъюгатов и механизма их влияния на ключевые биохимические превращения патологических процессов. Таким образом, диссертационная работа Дмитрия Олеговича Цыпышева «Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения», посвященная синтезу ряда конъюгатов структурно различных кумаринов и монотерпенов, соединенных триазольными и изоксазольными линкерами и исследованию их ингибирующей активности в отношении респираторно-синцитиального вируса (РСВ) и тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1), ключевой мишени противоопухолевых препаратов класса ингибиторов топоизомеразы I, является актуальной и практически значимой.

Работа Д.О. Цыпышева изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 23 схемы, 32 рисунков, 13 таблиц. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы (153 наименования).

В литературном обзоре представлены современные сведения о строении, источниках и фармакологические свойствах пренилированных кумаринов. Проведен анализ влияния характера и положения функциональных групп и структурных единиц в производных кумарина на выраженность различных типов биологической активности. Рассмотрены

различные синтетические подходы к получению пренилированных кумаринов. Анализ литературных данных подтверждает актуальность выбранного диссертантом направления исследования – противоопухолевой и противовирусной активности конъюгатов кумаринов с монотерпенами - и обосновывает рациональные пути синтеза этих соединений.

Во второй главе представлены результаты синтетической части работы. Приведено описание синтеза функционализированных структурных блоков для создания целевых библиотек. Пропаргиловые эфиры замещенных кумаринов получены с довольно высокими выходами синтетическим путем из β -кетозэфиров с использованием реакции Пехмана в качестве ключевого превращения. Функционализация циклических и алифатических терпенов проведена с получением терминальных азидов и оксимов. С использованием полученных полупродуктов разработаны способы синтеза новых конъюгатов замещенных кумаринов и монотерпенов, в которых связывание двух фармакофорных единиц осуществлено посредством 1,2,3-триазольного и изоксазольного линкеров, образованных в результате реакций 1,3-диполярного циклоприсоединения азидов и нитрилоксидов к алкинам. Для алифатических терпенов разработан дополнительный путь синтеза изоксазольных конъюгатов, в котором в молекулу терпена вводится хлорметилизоксазольная группа, а образование целевых соединений происходит в результате О-алкилирования 7-гидроксикумаринов. В результате выполнения работы впервые синтезирована библиотека кумарин-терпеновых конъюгатов нового типа, связанных 1,2,3-триазольными и оксазольными линкерами.

Третья глава диссертационной работы посвящена результатам исследований биологической активности синтезированных новых соединений в отношении респираторно-сцинтилляционного вируса и фермента TDP1. В результате исследований *in vitro* выявлены структурные элементы и функциональные группы, оказывающие влияние на активность соединений в изучаемых условиях. Обнаружено, что наличие в молекуле триазольного линкера вносит основной вклад в увеличение противовирусной активности, а дополнительное повышение противовирусных свойств происходит при наличии гидроксигруппы в структурном фрагменте алифатического терпена. Найдено, что в ингибировании фермента TDP1 триазол-связанные конъюгаты малоактивны, тогда как соединения с изоксазольной группой являются активными ингибиторами. На основе данных молекулярного моделирования взаимодействия исследуемых соединений с активными сайтами протеинов в работе предложены возможные механизмы антивирусной и TDP1-ингибирующей активности.

В экспериментальной части описаны методы синтеза производных кумаринов, терпенов, их конъюгатов, приведены их характеристики, полученные комплексом современных методов физико-химических исследований. Результаты исследований автора, представленные во второй, третьей главах и в экспериментальной части, соответствуют поставленной цели работы. Достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов обеспечена использованием современных методов идентификации и анализа структуры органических соединений. Выводы четко сформулированы и основаны на результатах работы.

Научная новизна и практическая значимость работы заключается в разработке способов получения кумарин-терпеновых конъюгатов нового типа, связанных триазольными и изоксазольными группами, создании библиотек ранее неизвестных производных кумаринов и терпенов, выявлении среди синтезированных соединений взаимосвязи структура-активность и обнаружению в полученных библиотеках соединений-лидеров с низкой токсичностью и высокой ингибирующей активностью репродукции респираторно-синцитиального вируса и тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 (TDP1).

Работа Д.О. Цыпышева представляет собой завершенное научное исследование. По теме диссертации опубликовано 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ и индексируемых Web of Science, 1 патент. Результаты исследований были представлены на 7 всероссийских и международных конференциях. Содержание автореферата и публикаций полностью соответствует основным положениям диссертации.

В работе отсутствуют принципиальные ошибки и недостатки, снижающие ее научный уровень. В качестве замечаний можно отметить:

1. На стр. 19, 21, 22, 26, 27, 30, 31 размерность для молярных концентраций указана со строчной буквы вместо прописной.
2. На стр. 41 главы 2 указано, что Z- и E изомеры азиды гераниола **89** можно получить методом колоночной хроматографии их смеси, однако в экспериментальной части описаны только условия очистки смеси Z- и E-изомеров и не указаны условия их разделения.
3. На стр. 44 написано, что для повышения выходов продуктов синтез триазолов **121-126** осуществили в среде метиленхлорид-*трет*-бутанол-вода, тогда как в экспериментальной части описана только общая методика синтеза триазолов в среде *трет*-бутанол-вода без модификации для соединений **121-126**.

4. В тексте диссертации допущен ряд ошибок в нумерации и названиях веществ: на Схеме 2 (стр. 33) вместо заместителя Ter указан Pr; на стр. 39 вместо «карбонат калия» - «карбонат натрия»; на стр. 44 дана ссылка на Схему 10 вместо Схемы 9 и на Схеме 13 вместо азидов **78, 82, 86, 89, 92** указаны спирты **76, 80, 84, 87, 90**; на стр. 63 вместо ссылки на рисунки 23 и 24 должна быть ссылка на рисунок 25; на стр. 84 написано «препарат сравнения фуросемид» вместо «фураминдин»; на стр. 98 написано «дихлорпропан» вместо «дихлорпропен»; на стр. 99 написано «гексан-этиловый эфир» вместо «гексан-этилацетат», а также указан номер соединения **66** вместо **67**.

5. В тексте используются аббревиатуры, не указанные в списке сокращений: на стр. 60 – АК (аминокислоты), на стр. 96, 97, 98 - ОФ (органическая фаза) и РМ (реакционная масса).

Указанные замечания носят частный характер и не снижают ценности и значимости выполненного исследования.

В целом диссертация Цыпышева Дмитрия Олеговича является научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача разработки методов синтеза потенциальных ингибиторов репродукции респираторно-синцитиального вируса и фермента репарации ДНК TDP1 путем химического построения сложных соединений, в которых фармакофорные кумариновый и терпеновый строительные блоки соединены гетероциклическими линкерами, что имеет существенное значение для развития органической и медицинской химии.

Таким образом, работа «Монотерпен-кумариновые конъюгаты, соединенные гетероциклическим линкером, перспективные биологически активные соединения» по актуальности, научной новизне и практической значимости полученных результатов соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, Цыпышев Дмитрий Олегович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – Органическая химия (химические науки) и 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

Официальный оппонент:

Хлебникова Татьяна Борисовна, кандидат химических наук (специальность 1.4.3. (02.00.03) – Органическая химия), старший научный сотрудник Отдела тонкого органического синтеза Института катализа СО РАН.

e-mail: khleb@catalysis.ru; тел.: +7 (383) 326 95 58

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Институт катализа им. Г.К. Борескова Сибирского отделения Российской академии наук»; Пр-т Академика Лаврентьева 5, Новосибирск, Россия, 630090; тел.: +7 (383) 330 80 56; E-mail: bic@catalysis.ru; <https://www.catalysis.ru>

к.х.н.

Т.Б. Хлебникова

31 октября 2025 г.

Подпись Т.Б. Хлебниковой заверяю:

Ученый секретарь Института катализа СО РАН,

к. х. н.

Ю.В. Дубинин

