

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор

Института элементоорганических
соединений им. А. Н. Несмеянова

Российской академии наук

(ИНЭОС РАН),

член-корреспондент РАН,

доктор химических наук

Трифонов Александр Анатольевич



«05» ноября 2025 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

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 (химические науки).

Природные соединения, такие как кумарины и монотерпены, являются важной основой для разработки новых лекарственных средств благодаря своему широкому спектру биологической активности. Ранее было показано, что конъюгаты монотерпенов и кумаринов являются перспективными ингибиторами фермента тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (TDP1), важной мишени для комплексной противоопухолевой терапии, и респираторно-синцитиального вируса (РСВ). Поиск эффективных препаратов для лечения онкологических и острых респираторных вирусных заболеваний остается одной из ключевых задач современной медицинской химии. Смертность от рака занимает второе место в мире, и одной из причин низкой эффективности химиотерапии является развитие резистентности опухолевых клеток, в том числе за счет высокой активности ферментов системы репарации ДНК, таких как TDP1. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является основной причиной тяжелых ОРВИ у детей и уязвимых групп пациентов, при этом эффективных средств этиотропной терапии до сих пор не существует. Таким образом, оба направления возможного применения монотерпен-кумариновых конъюгатов являются важными, но низкая селективность действия таких соединений является их очевидным недостатком.

Для преодоления этого недостатка и повышения активности в работе Цыпышева Д. О. было предложено ввести в монотерпен-кумариновые конъюгаты

дополнительный структурный блок – гетероциклический линкер. Идея объединения этих двух фармакофорных фрагментов с помощью гетероциклического линкера для модуляции биологических свойств и улучшения фармакологических характеристик является оригинальным и перспективным подходом.

С этой точки зрения, диссертационная работа Цыпышева Дмитрия Олеговича, посвященная целенаправленному синтезу и изучению монотерпен-кумариновых конъюгатов, соединенных 1,2,3-триазольным или изоксазольным линкером, в качестве потенциальных ингибиторов TDP1 и PCV, представляется весьма **актуальной**.

Работа Цыпышева Д. О. выполнялась в рамках государственного задания НИОХ СО РАН и была поддержана грантами РНФ, что дополнительно подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 146 страницах и включает 153 литературных источника.

Литературный обзор посвящен анализу современных данных о методах синтеза, природных источниках и биологической активности пренилированных кумаринов, включая их противоопухолевые и противовирусные свойства. Обзор написан грамотно, логично и отражает состояние области исследований.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов». В этой главе представлены разработка методов синтеза двух библиотек новых соединений: кумарин-монотерпеновых конъюгатов, связанных 1,2,3-триазольным линкером, и аналогичных конъюгатов, соединенных изоксазольным кольцом. Автором были успешно реализованы многостадийные синтезы исходных строительных блоков – пропаргиловых эфиров кумаринов, а также азидов и оксимов терпенового ряда, в том числе проработка альтернативного синтетического маршрута для получения изоксазол-связанных конъюгатов с ациклическими терпеновыми фрагментами.

Важной частью работы является исследование биологической активности синтезированных соединений и выявление закономерностей «структура–активность». Показано, что природа гетероциклического линкера играет решающую роль: конъюгаты с триазольным линкером проявили высокую противовирусную активность в отношении PCV, в то время как изоксазольные аналоги оказались эффективными ингибиторами фермента TDP1. Были выявлены соединения-лидеры, значительно превосходящие по своей активности и селективности препараты сравнения. Важным практическим результатом является то, что некоторые из синтезированных ингибиторов TDP1 способны усиливать цитотоксический эффект противоопухолевого препарата топотекана. Также, проведенное молекулярное моделирование позволило предположить наличие ключевых взаимодействий синтезированных конъюгатов с аминокислотными остатками в активных сайтах их

предполагаемых мишеней – белка F PCV и фермента TDP1 – путем водородных связей, а также π - π -стекинговых и π -катионных взаимодействий.

Следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физико-химических методов для установления строения и чистоты полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , включая корреляционные спектры, масс-спектрометрия высокого разрешения, ВЭЖХ анализ), что обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Представленная работа Цыпышева Д. О. является завершенным научным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Теоретическая и практическая ценность проведенного исследования связана с целенаправленным дизайном и синтезом новых потенциальных фармакологических агентов. Выявлены соединения-лидеры с высокой противовирусной активностью в отношении PCV и ингибиторы фермента TDP1, перспективные для комбинированной противоопухолевой терапии. Полученные в работе результаты вносят существенный вклад в медицинскую химию и могут быть использованы в дальнейшей разработке новых лекарственных препаратов.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 2 научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 1 патентом РФ на изобретение. Результаты исследования были представлены на 7 всероссийских и международных конференциях в виде устных докладов.

Поводов для принципиальной критики работа Цыпышева Д. О. не вызывает. Тем не менее, в ходе ознакомления с текстом диссертационной работы возникли **следующие вопросы и замечания**, которые не носят принципиального характера, а некоторые в большей степени имеют дискуссионную и редакционную направленность:

- 1) Схема 9 (стр. 41). Каким образом происходит изомеризация соединения **89**? Под действием света?
- 2) Схема 10 (стр. 42). Пробовали ли использовать другие условия для получения соединений **108-112** с более высокими выходами? Потому как известно, что «клик-реакции» довольно часто протекают с высокими выходами.
- 3) Схема 18 (стр. 47). Выходы в случае соединений **136-138** не высокие. Была ли конверсия полная в этих реакциях? Если да, то какие побочные продукты образовывались?
- 4) Рисунок 32 (стр. 91). Не совсем понятно, какие цвета хроматограмм соответствуют каким соединениям.
- 5) В экспериментальной части не указан какой прибор использовался для ВЭЖХ анализа.

- б) В работе имеется небольшой ряд опечаток и неудачных выражений: в частности, «характ~~три~~езовалась» (стр. 27), «ати~~па~~разитарными» (стр. 29), «фра~~м~~гмента», «осу~~з~~ествленное» (стр. 39), «при в комнатной температуре» (стр. 40), «дала к сложную смесь продуктов» (стр. 51), «вр~~з~~раста» (стр. 53), «ак~~ти~~ном» (стр. 51) и т.д.

Указанные замечания носят дискуссионный характер и не влияют на **общую высокую положительную оценку диссертационной работы**. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для органической и медицинской химии – создание научных основ для направленного синтеза новых биологически активных соединений на основе конъюгатов природных фармакофоров, перспективных для разработки инновационных противовирусных и противоопухолевых препаратов.

Полученные в диссертации теоретические и научные результаты можно рекомендовать следующим научным и образовательным организациям, работающим в области органической химии и синтеза гетероциклических соединений с выраженной биологической активностью: Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Федеральный исследовательский центр проблем химической физики и медицинской химии РАН (Черноголовка), Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова (Москва), Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), Уфимский институт химии УФИЦ РАН (Уфа), Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (Иркутск), Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (Москва), Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова (Москва), Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург) и других профильных организациях науки и высшего образования.

Заключение

Диссертационная работа Цыпышева Д. О. по своим целям, задачам, научной новизне, содержанию и методам исследования соответствуют п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», п. 3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура–свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия и п. 1 «Поиск, структурный дизайн и синтез соединений-лидеров – потенциальных физиологически активных (лекарственных) веществ паспорта специальности 1.4.16. Медицинская химия и является законченным научным исследованием.

По своей актуальности, научной новизне и практической значимости работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а ее автор, **Цыпышев**

Дмитрий Олегович, несомненно заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия.

Диссертационная работа и отзыв обсуждены и утверждены на расширенном совместном семинаре лабораторий Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений №136 и Асимметрического катализа №116 ИНЭОС РАН (протокол №23 от 29 октября 2025 г.), присутствовало 15 человек (из них, 2 доктора химических наук и 8 кандидатов химических наук).

Отзыв составил:

Заведующий лабораторией
Стереонаправленного синтеза биоактивных соединений,
ведущий научный сотрудник
ФГБУН Институт элементоорганических
соединений им. А.Н. Несмеянова
Российской академии наук,
доктор химических наук
(специальность – 1.4.3. Органическая химия)

Ларионов Владимир Анатольевич

Наименование организации:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН)

Почтовый адрес: 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 28, стр. 1

Телефон: +7 (499) 135 5047

E-mail: larionov@ineos.ac.ru

Сайт организации: <https://ineos.ac.ru/>

Я, Ларионов Владимир Анатольевич, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

Подпись Ларионова В.А. заверяю:

Ученый секретарь ИНЭОС РАН, к.х.н.



/ Гулакова Е. Н. /

05 ноября 2025 г.