

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию **Юсупова Ильдара Рустемовича** на тему: **«Полифункциональные производные спирогетероциклических систем: синтез и биологические свойства»**, представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям

1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия

Представленная диссертационная работа Юсупова Ильдара Рустемовича посвящена дизайну и синтезу ряда новых производных спироазепанов и спирооксепанов, содержащих в спироциклических фрагментах различные фармакофорные группы, включая замещенные амины, 1,2,3-триазол, 5-арилпиррол, аденин, а также экспериментальному определению противовирусной и противоопухолевой активности ряда целевых структур.

Спирогетероциклические структуры находят широкое применение в различных областях фармакологии и медицинской химии. Спиросочлененные фрагменты относятся к привилегированным скаффолдам в медицинской химии, поскольку наличие таких структурных блоков в молекулах терапевтических агентов позволяет улучшать ряд физико-химических свойств препарата, в том числе за счет увеличения растворимости в воде и значительному повышению метаболической стабильности при сохранении основного терапевтического действия. Тонкая настройка заместителей при спироциклическом каркасе представляет собой весьма серьезную задачу с точки зрения синтетической органической химии для выхода к фармакологически активным гетероциклическим структурам, обладающим улучшенным фармакологическим профилем. Такой подход весьма значим для развития современной медицинской химии и может приводить к обнаружению принципиально новых лекарственных средств широкого спектра действия из числа малых органических молекул. Поэтому высокая **актуальность** данной работы, посвященной разработке регио- и стереоконтролируемых методов синтеза производных 8-окса(аза)спиро[5.6]додекана и 7-окса(аза)спиро[4.6]ундекана, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа изложена на 187 страницах машинописного текста, построена традиционным образом, включает 73 схемы, 38 рисунков, 9 таблиц и

состоит из семи разделов: введения, обзора литературы по методам синтеза 5,5-, 5,6-, 5,7- и 6,7-спироциклических соединений, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка цитируемой литературы, насчитывающего 303 наименования, и приложения, включающего копии двумерных спектров ЯМР.

Литературный обзор (50 стр.) написан обстоятельно и подробно, содержит объем сведений, необходимых и достаточных для понимания целей и задач исследования. В обзоре в полной мере обобщены имеющиеся литературные данные по методам синтеза 5,5-, 5,6-, 5,7- и 6,7-спироциклических соединений. В ряде случаев рассмотрены полные схемы синтеза известных лекарственных препаратов, включающих спирогетероциклический фрагмент. Кроме того, в литературном обзоре достаточно подробно рассмотрены фармакологические свойства и механизмы действия ряда терапевтических агентов, что дополнительно демонстрирует высокую значимость спироциклических структур в дизайне новых лекарственных препаратов.

В **обсуждении результатов** подробно представлены все этапы диссертационного исследования. Диссертантом предложен стереоселективный метод синтеза неизвестных ранее производных 6-оксаспиро[бицикло[3.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7-оксаспиро[бицикло[4.1.0]гептан-2,3'-оксепин]а, 7'-оксаспиро[азепин-3,2'-бицикло[4.1.0]гептан]а, синтезированы производные 7-оксаспиро[4.6]ундекана, 8-оксаспиро[5.6]додекана, 7-азаспиро[4.6]ундекана и 8-азаспиро[5.6]додекана, объединяющие в своей структуре фрагменты 7-членных гетероциклов (оксапана или азапана) в качестве центрального каркаса и циклических аминов, триазолов, пирролов, аденина, аминокислотных групп, связанных с циклоалкановым ядром спиросистемы. Также в данном разделе приведены результаты экспериментального определения противовирусной и противоопухолевой активности ряда целевых спироциклических структур. Диссертантом были успешно сформулированы зависимости «структура-свойство» и найдены соединения-лидеры, представляющие интерес для дальнейшего, более глубокого изучения в качестве потенциальных лекарственных средств.

В **экспериментальной части** приведены данные об объектах и методах исследования, методики синтеза исходных субстратов и целевых производных

спироазепана и спирооксепана, физико-химические и спектральные данные полученных соединений.

Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывают сомнений. Она обоснована реализацией оригинальных методов синтеза новых спирогетероциклических структур, в результате чего были получены обширные библиотеки ранее неизвестных фармакологически активных соединений. Важным достоинством работы является стереонаправленность синтеза производных 8-окса(аза)спиро[5.6]додекана и 7-окса(аза)спиро[4.6]ундекана и определение их противоопухолевой и противовирусной активности.

Достоверность полученных в работе результатов определяется набором независимых физико-химических методов исследования (ИК-спектроскопия, спектроскопия ЯМР ^1H и ^{13}C , а также двумерные гомо- и гетероядерные корреляции ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгеноструктурный анализ, ВЭЖХ-МС), которые были использованы диссертантом при выполнении работы.

По материалам диссертационной работы опубликовано 5 статей в международных рецензируемых научных изданиях, индексируемых международными базами данных Web of Science и Scopus и рекомендованных диссертационным советом МГУ для публикации результатов научно-квалификационных работ. Результаты работы также были апробированы на 4 российских и международных научных конференциях.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации. Достоверность и новизна выдвинутых научных положений, выводов и рекомендаций не вызывают сомнений.

По работе имеется ряд замечаний и предложений, которые не снижают общее положительное впечатление от исследования:

1. Как отмечалось выше, в диссертации рассматривается разработка методов синтеза вполне конкретных спироциклических структур: производных 8-окса(аза)спиро[5.6]додекана и 7-окса(аза)спиро[4.6]ундекана. Однако сама тема диссертации сформулирована в достаточно общем виде, без указания каких-либо конкретных спироциклических структур. На взгляд оппонента, следовало бы

вынести названия подклассов спироциклических структур непосредственно в название диссертации.

2. При обосновании темы и актуальности работы автор детально аргументирует важность выбора спирогетероциклических фрагментов для поиска новых терапевтических агентов. С другой стороны, выбор ключевых фармакофорных заместителей (замещенные амины, 1,2,3-триазол, 5-арилпиррол, аденин) обоснован достаточно скромно. Чем, например, обусловлен 1,2,3-триазольного фрагмента, а не 1,2,4-триазольного или тетразольного? Некоторые рассуждения на этот счет полезно было бы видеть в работе.

3. В литературном обзоре практически не приведены выходы полупродуктов и конечных структур, что затрудняет оценку рассматриваемых синтетических подходов.

4. Раздел 3.6 посвящен молекулярному моделированию производных 8-окса(аза)спиро[5.6]додецена для определения структурного элемента, ответственного за связывание с активным сайтом фермента, и, как следствие, для объяснения найденной противовирусной активности. Возможно, следовало бы сначала провести компьютерное моделирование процесса, а потом уже проводить синтетические исследования по получению наиболее активного соединения.

5. В тексте диссертации присутствует ряд орфографических и пунктуационных печаток и неточностей.

Вышеприведенные замечания не имеют принципиального характера и не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация Юсупова Ильдара Рустемовича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой разработки методов синтеза ряда новых производных спироазепанов и спирооксепанов и определению их противовирусной и противоопухолевой активности, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют важное значение для развития медицинской химии и органической химии.

Диссертация «Полифункциональные производные спирогетероциклических систем: синтез и биологические свойства» Юсупова Ильдара Рустемовича отвечает требованиям, установленным Московским государственным

университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия (по химическим наукам), а также критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В.Ломоносова, и оформлена согласно требованиям Положения о совете по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель Юсупов Ильдар Рустемович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.16. Медицинская химия, 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук,

заведующий лабораторией азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (ИОХ РАН)

Ферштат Леонид Леонидович

10.03.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (499) 135-53-26; рабочий e-mail: fershtat@ioc.ac.ru

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия.

Адрес места работы: 119991, г. Москва, Ленинский проспект, дом 47;

ИОХ РАН, лаборатория азотсодержащих соединений. Тел. +7 499 137-29-44;

e-mail: secretary@ioc.ac.ru

Подпись д.х.н. Ферштата Л.Л. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН

к.х.н.

И.К. Коршевец