

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию на соискание ученой степени кандидата химических наук **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

Соединения, содержащие спирогетероциклические фрагменты, играют важную роль в дизайне лекарственных соединений за счет своей способности жестко фиксировать конформацию, тем самым позволяя достигать максимально эффективного взаимодействия лиганда с мишенью. В этой связи, тема диссертационной работы Юсупова Ильдара Рустемовича, направленной на разработку методов синтеза нескольких новых типов спирогетероциклических соединений, создание соответствующих библиотек и изучение их биологической активности, безусловно, является **важной и актуальной**. Выбор конкретных задач диссертационного исследования был обусловлен структурной новизной генерируемых типов остовов, их перспективностью для создания новых биологически активных соединений, определенной на основе имеющихся литературных данных, а также возможностью дальнейшей функционализации полученных базовых соединений.

Объем и структура работы. Основная часть диссертационной работы изложена на 180 страницах, кроме того, она имеет приложение, содержащее копии двумерных ЯМР спектров. Работа построена традиционным способом и состоит из введения, литературного обзора, главы, посвященной обсуждению результатов, экспериментальной части, заключения, а также списка цитируемой литературы, насчитывающего 303 источника.

В очень полезном **литературном обзоре** приведены данные по методам синтеза и биологической активности нескольких типов спирогетероциклических соединений (5,5-, 5,6- и 6,6-спироциклических систем,

а также систем, содержащих 7-членный цикл). На основе приведенных данных выявлены успешно применяющиеся стратегии синтеза таких соединений, продемонстрирована высокая востребованность спироциклических соединений в медицинской химии и фармакологии, а также сделан вывод о незначительном количестве публикаций по синтезу и изучению биологических свойств гетероциклических соединений, содержащих фрагменты спиро[4.6]ундекана и спиро[5.6]додекана. Именно разработка подходов к синтезу соединений с такими типами остовов, с последующим изучением их биологической активности, и стали конкретными экспериментальными задачами.

Далее, в главе «**Обсуждение результатов**», приведены описание и анализ основных результатов, полученных автором.

На первом этапе Юсуповым И.Р. разработаны эффективные многостадийные синтетические подходы, сделавшие доступными эпоксипроизводные 8-оксаспиро[5.6]додекана, 7-оксаспиро[4.6]ундекана, а также их азотсодержащие аналоги, эпоксипроизводные 8-азаспиро[5.6]додекана и 7-азаспиро[4.6]ундекана, опционально содержащие олефиновую двойную связь в семичленном цикле. Для всех ключевых стадий осуществлялся подбор подходящих реагентов и условий проведения реакций, что позволило получить указанные эпоксипроизводные с хорошими выходами. Нельзя не отметить и разнообразие синтетических методов, успешно примененных автором для решения этих задач.

На следующем этапе были отработаны методики раскрытия эпоксидного цикла в синтезированных соединениях *N*-центрированными нуклеофилами различной природы с образованием соответствующих аминоспиртов и их аналогов. Особое внимание было уделено введению азидного фрагмента, что позволило и получить соответствующие первичные амины, и осуществить азид-алкиновое циклоприсоединение, что значительно расширяет возможности дальнейшей функционализации. На примере присоединения воды была продемонстрирована возможность использования и *O*-центрированных нуклеофилов. В результате были синтезированы представительные библиотеки

целевых соединений, что позволило перейти к изучению их биологической активности.

По итогам изучения ингибирующей активности полученных соединений в отношении hNNMT (никотинамид N-метилтрансфераза человека, важный метаболический регулятор) оказалось, что некоторые из них демонстрируют хоть и слабую, но заметную ингибирующую активность, что делает возможной дальнейшую разработку ингибиторов на их основе.

Тестирование полученных библиотек в отношении набора вирусов, включающего ортофлавивирус (вирус клещевого энцефалита, TBEV), энтеровирусы (полиовирус, энтеровирус A71, эховирус 30), аденовирус (мастаденовирус C5), хантавирус (вирус Пуумала), вирус простого герпеса 1-го типа (ВПГ-1) и цитомегаловирус, показало, что эти группы веществ перспективны для разработки агентов, препятствующих репликации аденовируса, ВПГ-1 и цитомегаловируса, при этом наилучшие индексы селективности были достигнуты в отношении двух последних вирусов. Эксперимент по времени прибавления, проведенный в отношении ВПГ-1, показал, что найденные соединения действуют на средней стадии заражения, возможно, ингибируя тимидинкиназу. Это предположение подтверждается и данными, полученными в результате проведения молекулярного докинга по отношению к тимидинкиназе.

В экспериментальной части описываются методы исследований и приводятся данные, необходимые для анализа полученных автором результатов и проверки их достоверности. Высокая достоверность полученных результатов и выводов обоснована применением комплекса современных научных экспериментальных и расчетных подходов.

Заключения и выводы, сделанные в диссертационной работе, обоснованы экспериментальным материалом, подтверждены современными физико-химическими методами анализа, корректно обсуждены с позиции современных органической и медицинской химии и не вызывают сомнений.

В целом, можно констатировать, что диссертационная работа удовлетворяет критериям **научной новизны и практической значимости**. Автором разработаны эффективные методики и осуществлен целенаправленный синтез представительного набора новых соединений, содержащих спирогетероциклические фрагменты, продемонстрированы возможности их дальнейшей модификации. Показано, что ряд синтезированных соединений обладает существенной противовирусной активностью в отношении вируса простого герпеса 1-го типа и цитомегаловируса. Выявленные зависимости «структура – биологическая активность» могут быть востребованы для дальнейшего повышения противовирусной активности этих структурных типов органических веществ. Таким образом, **положения, выносимые автором на защиту**, полностью обоснованы.

Результаты исследования прошли апробацию на всероссийских и международных научных конференциях. Содержание диссертации отражено в 5 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, рекомендованных АК МГУ имени М.В.Ломоносова и ВАК Минобрнауки РФ.

Публикации полностью отражают основное содержание диссертации. Содержание автореферата соответствует основным идеям и выводам диссертации. Работа хорошо написана, легко читается и содержит минимальное количество опечаток и неудачных выражений.

Замечания

Хотя работа лишена принципиальных недостатков, тем не менее, по ней могут быть сделаны следующие замечания и комментарии:

1. Обзор литературы неудобно структурирован. Он начинается не с названия, а с длинного 5-страничного введения, только затем следует первый озаглавленный раздел, «Методы синтеза спироциклических соединений», в котором методов синтеза как раз и нет. Ни в одном подзаголовке не конкретизировано, что в обзоре рассматриваются только спирогетероциклические соединения, а вовсе не все спироциклические,

как можно ожидать, исходя из названий. В литературном обзоре допущено несколько сбоя нумерации (стр. 17, указан номер соединения **15** вместо **14**; стр. 38, указан номер соединения **122** вместо **112**; стр. 44, указан номер соединения **85** вместо **161**; стр. 52, указан номер соединения **324** вместо **213**; стр. 59, указан номер схемы 33 вместо 42; стр. 60, указан номер соединения **200** вместо **260**). Далеко не для всех схем приведены выходы, особенно в начальной части обзора. Непонятно, что автор имел в виду под фразой «ингибитор обратного захвата серотонинового рецептора» (стр. 39).

2. Сомнительно, что эпоксидирование в присутствии солей ванадия может быть названо «эпоксидированием по Шарплессу». Классическая система Шарплесса включает тетраизопропилат титана, хиральный лиганд, обычно диэтилтаратрат, органический гидропероксид в качестве окислителя и аллильный спирт в качестве субстрата. В примененном Юсуповым И. Р. варианте эпоксидирования с этой системой совпадает только органический гидропероксид, чего, на мой взгляд, недостаточно для такого отнесения процесса к «реакции Шарплесса».
3. Проверяться ли возможность использования для раскрытия эпоксидного цикла других нуклеофилов, например, спиртов или *S*-центрированных нуклеофилов?
4. Сравнение противовирусной активности производных спироциклических оксепанов и спироциклических азепинов в отношении цитомегаловируса и вируса простого герпеса делалось на основе анализа химиотерапевтических индексов, что не совсем правильно, поскольку в них заложено сразу 2 параметра, активность и цитотоксичность, и изменение этих параметров может быть не симбатным. В результате, при обсуждении зависимостей «структура-антивирусная активность» из рассмотрения выпало соединение **27**, которое продемонстрировало большую активность в отношении цитомегаловируса, чем соединение **55**, в обсуждение попавшее. Более высокая цитотоксичность соединения **27** в

сравнении с соединением **55**, прямого отношения именно к противовирусной активности не имеет.

5. В Экспериментальной части не везде правильно сделаны отсылки на аналогичные методики получения, например, очевидно ошибочной является отсылка к методике получения соединения **26** при описании синтеза соединения **33** (стр. 136). Такая же проблема есть при описании синтеза соединения **41** (стр. 139), с ошибочной отсылкой к методике синтеза соединения **32**, и соединения **66** (стр. 148), с ошибочной отсылкой к методике синтеза соединения **25**.

Видно, что все приведенные выше замечания носят технический или дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Диссертация Юсупова Ильдара Рустемовича является законченной научно-квалификационной работой, а задачи, связанные с проблемой разработки методов синтеза новых спирогетероциклических соединений и изучением их биологической активности, которые были решены в ходе проводимого исследования, несомненно, имеют большое 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, профессор РАН

главный научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ (ЛФАВ) Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

Волчо Константин Петрович

11.03.2025

Контактные данные:

Рабочий тел.: +7 (383) 330-88-70; рабочий e-mail: volcho@nioch.nsc.ru.

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена диссертация:

02.00.03 – Органическая химия.

Адрес места работы: 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, дом 9; НИОХ СО РАН, Тел. +7 (383) 330-88-50; e-mail: benzol@nioch.nsc.ru.

Подпись сотрудника НИОХ СО РАН, д.х.н. Волчо К.П. удостоверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН,

кандидат химических наук

11.03.2025

 Бредихин Роман Андреевич