

ОТЗЫВ

официального оппонента Рожковой Юлии Сергеевны
на диссертационную работу Воздвиженской Ольги Андреевны
«Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные биомишени»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

Актуальность темы диссертационной работы. В настоящее время для терапии опухолевых, вирусных и ряда других заболеваний широко применяются производные пурина, в том числе аналоги нуклеозидов. Не вызывает сомнений, что разработка новых методов синтеза и исследование биологической активности такого рода соединений представляет актуальную задачу с точки зрения создания на их основе новых эффективных лекарственных средств. В тоже время известно, что ω -аминокислоты довольно часто используются для модификации ряда лекарственных препаратов и биологически активных соединений с целью усиления или пролонгирования их действия. Таким образом разработка методов структурных модификаций пурина и родственных соединений с использованием высших ω -аминокислот, а также исследование биологической активности полученных конъюгатов и выявление связей «структура-активность» является **актуальным** и обоснованным.

Структура диссертационной работы. Диссертационная работа Воздвиженской О.А. общим объемом 167 страниц состоит из введения, трех глав: литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2), экспериментальная часть (глава 3); заключения, перечня условных обозначений и сокращений и списка литературы. Работа содержит 101 схему, 31 таблицу, 22 рисунка. Библиографический список цитируемой литературы состоит из 164 наименований.

Во **введении** автор четко обосновывает актуальность исследования, определяет степень разработанности темы, формулирует цели и задачи работы, описывает научную новизну, теоретическую и практическую значимости работы, а также методологию и методы исследования, формулирует положения, которые выносятся на защиту, приводит информацию о публикациях, структуре и объеме диссертации, данные об апробации результатов работы.

В **первой главе** диссертационного исследования описаны методы синтеза и биологическая активность высших ω -аминокислот, подробно рассмотрены примеры использования ω -аминокислот для модификации известных лекарственных веществ и биологически активных соединений с целью усиления или пролонгирования их действия и получения новых высокоактивных соединений, приведены результаты исследований биологической активности производных ω -аминокислот и проведен анализ закономерностей изменения биологического эффекта от длины полиметиленовой цепи.

Во **второй главе** обсуждаются методы синтеза новых конъюгатов пурина и его аналогов с гетероциклическими аминами (в том числе хиральными) или производными адамантана, в которых фрагмент пурина либо его структурного аналога связан с амином через остаток ω -аминокарбоновой кислоты, приведены данные по биологической активности полученных конъюгатов пурина и проведен анализ связи «структура-активность».

В **третьей главе** приведены методики синтеза, физико-химические данные и спектральные характеристики всех новых соединений.

В **заключении** представлены основные результаты и выводы, а также перспективы дальнейшей разработки темы.

Достоверность полученных результатов обеспечена использованием современных методов тонкого органического синтеза и применением стандартных физико-химических методов

ВХ № 05-10/1-
от 08.11.2024 г 326

исследования, включая ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N ЯМР спектроскопию, масс-спектрометрию высокого разрешения, элементный анализ, поляризиметрию, ВЭЖХ, в том числе на хиральных неподвижных фазах. Изучение биологической активности проводилось в соответствии с современными общепринятыми методами. Для исследования механизма действия соединения-лидера были привлечены методы молекулярного моделирования.

Научная новизна и теоретическая значимость. Получены новые конъюгаты пурина с фрагментом 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина, содержащие в качестве линкера остатки высших ω -аминокислот. Впервые синтезирован широкий круг конъюгатов пурина – аналогов соединения-лидера, в которых фрагмент 3,4-дигидро-3-метил-7,8-дифтор-2*H*-[1,4]бензоксазина заменен на гетероциклические амины или производные адамантана. Впервые получены аналоги выявленных высокоактивных соединений путем введения углеводных и псевдоуглеводных фрагментов в положение N^9 пурина, что позволило увеличить их растворимость и биодоступность. Показана возможность применения разработанных подходов к синтезу конъюгатов структурных аналогов пурина, в том числе 7-дезапурина и 6,7-диметоксихиназолина. Большое внимание уделено синтезу высокоактивных соединений в энантиомерно чистом виде и анализу их энантиомерной чистоты методом ВЭЖХ на хиральной неподвижной фазе. Изучены противовирусная (в отношении вирусов герпеса и гриппа), антибактериальная и противоопухолевая активность синтезированных конъюгатов пурина и его структурных аналогов и выявлены связи между структурой и активностью полученных соединений. Впервые установлена мишень противогерпетического действия соединения-лидера: его ингибирующее действие обусловлено связыванием с большой субъединицей терминазы вируса простого герпеса типа 1 (ВПГ-1). С использованием методов молекулярного моделирования определен возможный сайт связывания соединения-лидера с мишенью.

Практическая значимость диссертационной работы определяется разработкой оригинальных препаративных методов синтеза новых конъюгатов пурина и его аналогов с гетероциклическими аминами (в том числе хиральными) или производными адамантана, в которых фрагмент пурина либо его структурного аналога связан с амином через остаток ω -аминокарбоновой кислоты. Среди полученных соединений обнаружены вещества с высокой противовирусной (в отношении вирусов герпеса и гриппа), антибактериальной, противоопухолевой активностью, представляющие интерес для создания на их основе или на основе их аналогов новых эффективных препаратов. Для соединения-лидера установлена мишень его противогерпетического действия, что открывает возможности получения соединений с иным механизмом действия, чем у применяемых в настоящее время препаратов, и создания на их основе эффективных лекарственных средств.

По материалам диссертационной работы опубликована 21 научная работа, в том числе опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ и Аттестационным советом УрФУ и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science; 13 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях, получен 1 патент РФ.

Автореферат и опубликованные работы полно отражают основные научные результаты, положения и выводы, представленные в диссертационной работе.

По диссертационной работе можно сделать следующие замечания:

1. В работе встречается небольшое количество опечаток, например:

Стр. 21. Схема 1.14. Вместо L-/D-**36a,b**: R = CH₂OH должно быть L-/D-**37a,b**: R = CH₂OH

Стр. 26. «С целью изучения активности в отношении клеточных линий опухолей системы кроветворения получен большой ряд соединений **52a-f** и **53a-d** [42]. Соединения содержат в своей структуре остатки противомиеломного препарата помалидомида (**52a-f**) и его аналога (**53a-d**).» Вместо **52a-f** и **53a-d** должны быть **52a-g** и **53a-h**, соответственно.

Стр. 32. Схема 1.29. Вместо **71-d** должно быть **71a-d**; в деазапурине вместо NH должен быть Cl

Стр. 34. «...выступают аминокислоты **83a,b**, ...» должно быть **82a,b**

Стр. 48. Схема 1.51. В общей структурной формуле соединений **116a-f** вместо фрагмента пиперазина должен быть фрагмент NMe.

Стр. 52. Схема 1.59. Вместо **130d**: R = (CH₂)₃CH₃ должно быть **130d**: R = N(CH₂)₃CH₃

Стр. 61. «Полученные в обоих случаях хлориды аммония **151a-h** преобразовывали в карбаматы аммония **152a-h** при действии триэтиламина в смеси воды и диэтилового эфира и диоксида углерода.» Вместо **151a-h** и **152a-h** должны быть **150a-h** и **151a-h**, соответственно.

Стр. 64. «В свою очередь, для синтеза производного **163b**...». Вместо **163b** должно быть **164b**

Стр. 66. «Среди остальных соединений наиболее активными оказались производные 11-аминоундекановой (**172k**) и 12-аминододекановой кислот (**172l**).» Вместо **172k** и **172l** должны быть **172j** и **172k**, соответственно.

Стр. 95. «Однако удаление защитных групп (соединение **34a**)...». Вместо **34a** должно быть **33a**.

2. Для соединений **33a** и **34a** не приведены соотношения диастереомеров.
3. Не приведен стандарт, относительно которого были измерены хим. сдвиги ¹⁵N для соединения (*S,S*)-**23**.
4. Представлено некорректное описание спектра ЯМР ¹³C для соединения **26g**; для сигналов атомов углерода при описании спектров ЯМР ¹³C не указываются относительные интенсивности сигналов.

В результате ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Стр. 84. «Соединения **33a** и **34a** должны представлять собой смеси диастереомеров ввиду наличия хирального центра в фрагменте бензоксазина и четырех асимметрических центров остатков рибозы, однако в спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F не наблюдалось двойного набора сигналов даже при регистрации спектров при 100 °C.»

На основании чего при регистрация спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F для соединений **33a** и **34a** при повышенной температуре ожидалось появление двойного набора сигналов?

2. С чем связано наличие двойного набора сигналов в спектрах ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F для соединения **26g**?

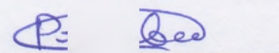
3. В диссертации отмечается, что для наиболее активных соединений (S)-18e и 18j были разработаны методы синтеза, позволившие наработать их в мультиграммовых количествах. Данные методы являются результатом простого масштабирования методик синтеза (S)-18e и 18j, представленных в экспериментальной части (для 18j) и в статье [Eur. J. Org. Chem. 2019, 30, 4811] (для (S)-18e), или предполагают их модификацию? Если проводилось масштабирование, то насколько оно эффективно с точки зрения выходов соединений (S)-18e и 18j?

Необходимо отметить, что сделанные замечания не снижают высокой оценки диссертационной работы, которая вносит существенный вклад в развитие синтетических подходов для целенаправленного получения соединений с заданной биологической активностью. Диссертационное исследование Воздвиженской Ольги Андреевны «Биологически активные конъюгаты пурина: синтез, скрининг, потенциальные биомишени» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке препаративных методов синтеза новых конъюгатов пурина, проявляющих противовирусную (в отношении вирусов герпеса и гриппа), противоопухолевую и антибактериальную активность.

По поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне диссертационная работа Воздвиженской Ольги Андреевны удовлетворяет всем требованиям, установленным п.9 Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ, а ее автор, Воздвиженская Ольга Андреевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза активных реагентов «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.

 Рожкова Юлия Сергеевна

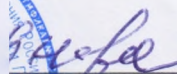
Адрес: 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, д. 3, «ИТХ УрО РАН»;
телефон: +7 (342) 237-82-87; e-mail: rjs@mal.ru

« 28 » октября 2024 г

Подпись к.х.н., старшего научного сотрудника Рожковой Ю.С. заверяю

Ученый секретарь «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук.



 Чернова Галина Викторовна