

Заключение диссертационного совета МГУ.02.01
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

Решение диссертационного совета от 21 февраля 2018 г. № 12

О присуждении Зефинову Николаю Алексеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Биоизостерическая замена в дизайне и синтезе новых лигандов тубулина с противоопухолевой активностью» на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – медицинская химия и 02.00.03 – органическая химия, принята к защите диссертационным советом МГУ.02.01, протокол №10 от 20 декабря 2017 года.

Соискатель Зефиров Николай Алексеевич 1992 года рождения в 2015 г. окончил Химический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова». С 2015 года был лаборантом, а с 2016 является младшим научным сотрудником на Химическом факультете МГУ имени М.В.Ломоносова на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза.

Диссертация выполнена на кафедре медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Научные руководители:

Нуриева Евгения Владимировна, к.х.н., с.н.с. кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

Зефирова Ольга Николаевна, д.х.н., профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

Официальные оппоненты:

Доктор химических наук, профессор Лукашев Николай Вадимович (Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего

образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», профессор кафедры органической химии Химического факультета),

Доктор химических наук, доцент Балакин Константин Валерьевич (Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет, доцент кафедры медицинской химии).

Член-корреспондент РАН, кандидат химических наук, доктор биологических наук, Гудашева Татьяна Александровна (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», заведующая отделом химии лекарственных средств)

дали положительные отзывы на диссертацию.

Выбор официальных оппонентов обосновывался их высокой компетентностью в области медицинской химии и в области органической химии лекарственных соединений, а также наличием большого количества публикаций в ведущих российских и зарубежных рецензируемых научных изданиях по теме диссертации соискателя.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, все положительные.

Соискатель имеет 26 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 21 работу, из них 12 статей, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (Web of Science, Scopus):

1. **Н.А. Зефир**ов, Е.В. Нуриева, Ю.А. Пикулина, А.В. Огоньков, Б. Вобит, С.А. Кузнецов, О.Н. Зефирова. Сложные эфиры адамантановых кислот с алкоксиарильными спиртами: синтез, антипролиферативная активность и влияние на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Известия Академии наук. Серия химическая, 2017, № 8, 1503–1509.

2. E.V. Nurieva, **N.A. Zefirov**, A.V. Mamaeva, Y.K. Grishin, S.A. Kuznetsov, O.N. Zefirova. Synthesis of non-steroidal 2-methoxyestradiol mimetics based on the bicyclo[3.3.1]nonane structural motif. Mendeleev Communications, 2017, 27 (3), 240–242.

3. O.N. Zefirova, E.V. Nurieva, B. Wobith, V.V. Gogol, **N.A. Zefirov**, A.V. Ogonkov, D.V. Shishov, N.S. Zefirov, S.A. Kuznetsov. Novel antimetabolic agents related to tubuloclastin: synthesis and biological evaluation. Molecular Diversity, 2017, 21 (3), 547–564.

4. D.A. Vasilenko, E.B. Averina, **N.A. Zefirov**, B. Wobith, Y.K. Grishin, V.B. Rybakov, O.N. Zefirova, T.S. Kuznetsova, S.A. Kuznetsov, N.S. Zefirov. Synthesis and antimetabolic activity of novel 5-aminoisoxazoles bearing alkoxyaryl moieties. Mendeleev

Communications, 2017, 27 (3), 228–230.

5. A.A. Beloglazkina, B. Wobith, E.S. Barskaia, **N.A. Zefirov**, A.G. Majouga, E.K. Beloglazkina, N.V. Zyk, S.A. Kuznetsov, O.N. Zefirova. Synthesis and biological testing of (5Z)-2-aryl-5-arylmethylidene-3,5-dihydro-4H-imidazol-4-ones as antimitotic agents. Medicinal Chemistry Research, 2016, 25, 1239–1249.

6. **Н.А. Зефирова**, О.Н. Зефирова. 2-Метоксиэстрадиол и его аналоги: синтез и соотношения «структура – антипролиферативная активность». Журнал органической химии, 2015, 51 (9), 1231–1240.

7. Е.В. Нуриева, **Н.А. Зефирова**, Н.С. Зефирова, С.А. Кузнецов, О.Н. Зефирова. Синтез и антипролиферативная активность производных комбретастина с адамантановым фрагментом. Известия Академии наук. Серия химическая, 2015, № 9, 2248–2252.

8. **Н.А. Зефирова**, Я.С. Глазкова, И.В. Кузнецова, Е.В. Нуриева, О.Н. Зефирова. Молекулярный дизайн и попытка синтеза конъюгата 2-метоксиэстрадиола с адамантаном. Вестник Московского университета. Серия 2. Химия, 2015, 56 (2), 85–90.

9. Е.С. Барская, А.А. Белоглазкина, Б. Вобит, **Н.А. Зефирова**, А.Г. Мажуга, Е.К. Белоглазкина, Н.В. Зык, С.А. Кузнецов, О.Н. Зефирова. Синтез и биотестирование 2-арил-5-арилметилен-замещенных 1,3-оксазол-5(4H)-онов и N-метил-3,5-дигидро-4H-имидазол-4-онов в качестве аналогов комбретастина А-4. Известия Академии наук. Серия химическая, 2015, № 7, 1560–1563.

10. О.Н. Зефирова, Е.В. Нуриева, Я.С. Глазкова, **Н.А. Зефирова**, А.В. Мамаева, Б. Вобит, В.И. Романенко, Н.А. Лесная, Е.М. Трещалина, С.А. Кузнецов. Антипролиферативная активность тубулокластина и его стероидных аналогов. Химико-фармацевтический журнал, 2014, 48 (6), 19–24.

11. О.Н. Зефирова, Я.С. Глазкова, Е.В. Нуриева, **Н.А. Зефирова**, А.В. Мамаева, Б. Вобит, Н.С. Зефирова, С.А. Кузнецов. Синтез и биотестирование аналогов тубулокластина с алициклическими группировками и 2-метоксиэстрадиолом. Известия Академии наук. Серия химическая, 2014, №5, 1126–1129.

12. D.V. Shishov, E.V. Nurieva, **N.A. Zefirov**, A.V. Mamaeva, O.N. Zefirova. Synthesis of 5-hydroxy-4-methoxytricyclo[7.3.1.0^{2,7}]trideca-2,4,6-trien-8-one – precursor of putative bioisosteric colchicine analogues. Mendeleev Communications, 2014, 24 (6), 370–371.

Диссертационный совет отмечает, что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук является научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение задач, имеющих значение для развития медицинской и органической химии:

- Реализованы многостадийные схемы синтеза серии производных узлового аналога тубулокластина [N-(7-(адамант-1-илокси)-7-оксогептаноил)-N-дезацетилколхицина] с различным расположением сложноэфирной группы линкера относительно колхицинового и адамантанового фрагментов молекулы. Показано, что подобная замена во всех изученных случаях является биоизостерической и сделано заключение о незначительном влиянии позиции сложноэфирной группы в линкерной цепи соединения-лидера на активность. Противоопухолевая активность некоторых соединений к клеткам карциномы А549 сравнима с таковой для клинически используемого препарата – таксола.
- Реализованы многостадийные схемы синтеза серии изостерических аналогов тубулокластина с заменой базового структурного фрагмента – колхицина – 2-метоксиэстрадиолом и комбретастатином А-4. В ходе синтеза продемонстрирована сложность проведения реакции восстановительного аминирования 2-метокси-6-оксо-17β-эстрадиола с адамант-2-ил-8-аминооктаноатом. Для некоторых соединений обнаружена способность оказывать как кластеризующее, так и необычное действие на сеть микротрубочек опухолевых клеток. Подтверждена гипотеза о том, что кластеризующий эффект может проявляться соединениями, содержащими фрагменты различных лигандов колхицинового домена тубулина.
- С использованием метода молекулярного моделирования проведен дизайн структур аналогов тубулокластина с классической и неклассической изостерической заменой адамантанового фрагмента. Реализован синтез серии таких соединений и для всех из них продемонстрирована очень высокая цитотоксичность к опухолевым клеткам А549 (в наномолярном интервале концентраций), а также способность вызывать образование тубулиновых кластеров, как известной, так и необычной морфологии. Факт биоизостеричности проведенных замен подтверждает гипотезу о том, что кластеризующий эффект является общим свойством определенным образом С⁷-замещенных производных колхицина.
- Предложены структуры оригинальных нестероидных миметиков 2-метоксиэстрадиола на основе производных бицикло[3.3.1]нонана с 2-метоксифенольной группировкой. Разработаны и реализованы многостадийные схемы синтеза некоторых из целевых веществ с использованием в качестве ключевых стадий

реакций эпоксирирования по Кори – Чайковскому и внутримолекулярной циклизации. В ходе синтеза обнаружена необычная BF₃-катализируемая реакция раскрытия оксиранового фрагмента с одновременной внутримолекулярной циклизацией и восстановлением.

- Синтезирована серия производных подофиллотоксина с модификацией по C⁴, содержащих разнообразные замещенные и незамещенные каркасные и мостиковые группировки. Анализ соотношений структура – активность выявил чувствительность цитотоксичности к размеру, конформационной «жесткости» алициклического фрагмента, типа линкера и позиции его присоединения. Предложены объяснения указанным закономерностям с помощью метода компьютерного молекулярного моделирования. Некоторые соединения серии проявили цитотоксичность к клеткам карциномы A549 в наномолярном интервале концентраций. Для ряда соединений обнаружен необычный эффект на сеть микротрубочек.

- Проведен молекулярный дизайн аналогов комбретастина А-4 с использованием различных видов биоизостерической замены. Синтезирована серия сложных эфиров адамантануксусной и адамантанкарбоновой кислот с алкоксиарильными спиртами. Для 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетата продемонстрирована способность при 100 мМ вызывать полную деполимеризацию сети микротрубочек клеток A549. Это соединение принадлежит к новому, необычному для лигандов колхицинового домена тубулина структурному типу и является интересным соединением-лидером в дизайне веществ с противоопухолевой активностью.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

- Синтезированы производные N-(7-(адамант-1-илокси)-7-оксогептаноил)-N-дезацетилколхицина с различным расположением сложноэфирной группы линкера, проявившие цитотоксичность по отношению к клеткам эпителиальной легочной карциномы человека A549 в низком наномолярном интервале концентраций.

- Разработаны методы и осуществлен синтез серий изостерических аналогов тубулокластина N-(7-(адамант-2-илокси)-7-оксогептаноил)-N-дезацетилколхицина с заменой колхицина 2-метоксиэстрадиолом (с модификацией по положениям C⁶ и гидроксилам при C¹⁷ и C³ стероида) и комбретастином А-4 (с модификацией по фенольному гидроксилу). Продемонстрирована сложность проведения

восстановительного аминирования 2-метокси-6-оксо-17 β -эстрадиола с адамант-2-ил-8-аминооктаноатом. Обнаружена способность некоторых аналогов тубулокластина с 2-метоксиэстрадиольным и комбретастатиновым фрагментом оказывать «закручивающее» или тубулин-кластеризующее действие на сеть микротрубочек клеток карциномы A549.

- Исследованы аналоги тубулокластина с заменой адамантанового фрагмента, обладающие очень высокой цитотоксичностью к опухолевым клеткам A549 (в наномолярном интервале концентраций) и способностью вызывать образование тубулиновых кластеров, как известной, так и необычной морфологии.

- Проведен дизайн структур оригинальных нестероидных миметиков 2-метоксиэстрадиола на основе производных бицикло[3.3.1]нонана с 2-метоксифенольной группировкой. Разработаны и реализованы эффективные многостадийные препаративные схемы их синтеза, в том числе с использованием в качестве ключевых стадий реакций эпексидирования по Кори – Чайковскому и внутримолекулярной циклизации. Обнаружена необычная VF_3 -катализируемая реакция раскрытия оксиранового фрагмента с одновременной внутримолекулярной циклизацией и восстановлением.

- Синтезирована серия C^4 -производных подофиллотоксина с различными каркасными и мостиковыми группировками. Выявлена зависимость цитотоксичности и эффекта на сеть микротрубочек клеток карциномы A549 от «конформационной подвижности» присоединяемого фрагмента, позиции его присоединения и типа линкерной группировки. Выявлены соединения, обладающие цитотоксичностью к клеткам карциномы A549 в наномолярном интервале концентраций, а также соединения, вызывающие сильный «закручивающий» эффект на сеть микротрубочек клеток A549.

- Проведён молекулярный дизайн необычных аналогов комбретастина A-4 на основе сложных эфиров адамантануксусной и адамантанкарбоновой кислот с алкоксиарильными спиртами. Обнаружена способность 5-(гидроксиметил)-2-метоксифенил адамантил-1-ацетата в концентрации 100 μM вызывать полную деполимеризацию сети микротрубочек клеток A549.

На заседании «21» февраля 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Зефинову Н.А. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21

человека, из них 8 докторов наук по специальности 02.00.03 – органическая химия и 5 докторов наук по специальности 02.00.16 – медицинская химия, участвовавших в заседании, из 26 человек, входящих в состав совета, проголосовали:

за 21, против 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета,
Академик РАН, д.х.н., профессор

Белецкая И.П.

Ученый секретарь
диссертационного совета
д.х.н., профессор



Магдесиева Т.В.

21.02.2018