

**Отзыв официального оппонента на диссертацию  
на соискание ученой степени кандидата химических наук  
Алексеева Александра Александровича на тему  
«Синтез и биотестирование новых антигипотензивных,  
нейропротекторных и противоопухолевых агентов на основе  
циклических изотиомочевин» по специальностям  
02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.03 – «Органическая химия».**

**Актуальность исследования**

Важнейшим моментом при выполнении данной работы является и синтез малоисследованных в медицине классов веществ, и выбор легко реализуемых реакций классической органической химии с учетом доступности сырья. Благодаря такому подходу, синтезированы большие серии аналогов бициклических изотиомочевин для скрининга, что позволило обнаружить высокоактивные структуры. В дальнейшем, в случае перспективных структур, можно будет легко перейти к укрупненным наработкам для клинических испытаний

В этом плане в работе хорошо продумано направление как синтеза, так и медицинских исследований в ряду бициклических изотиомочевин.

Во-первых, в литературе выявлены лишь немногочисленные примеры применения структур с фрагментами циклической изотиомочевин в разработке лекарственных препаратов, причем несколько очень активных соединений были синтезированы, оптимизированы и одобрены для клинических испытаний. Во-вторых, заранее продумано базовое сырье – доступная и дешевая тиомочевина. Как правило, реакции по атому серы с образованием циклических изотиомочевин протекают легко и быстро, при этом образуются твердые и легко выделяющиеся продукты. Это подчеркивает, как перспективность, так и реализуемость представленных исследований

**Целью работы** является синтез новых и доступных структур на основе производных циклических изотиомочевин, которые действуют на важные и

перспективные молекулярные мишени: фермент синтаза оксида азота, клеточный белок тубулин и бутирилхолинэстераза.

Выбор мишеней и оптимизация структур для синтеза осуществлен с помощью молекулярного дизайна. Необходимо было продумать и разработать синтетические подходы и препаративные методики для получения бициклических изотиомочевин, изучить особенности протекания реакций для структур с различными по размеру циклами. Затем были проанализированы соотношения структура – активность с целью выявления соединений-лидеров и закономерностей модификаций молекул для получения активных веществ.

**Практическая значимость и новизна диссертации** заключается в разработке практических и удобных методов синтеза новых и биологически важных типов изотиомочевин, содержащих бициклические фрагменты. В полученном классе веществ найдены перспективные молекулы, обладающие антигипотензивными, нейропротекторными и противоопухолевыми свойствами. Это показательная работа, где используется как отличная классическая органическая химия, так и современная методология поиска биологически активных веществ в новом классе структур.

Биологические данные сопоставлялись с докинг-расчетами по связыванию целевых молекул с различными типами мишеней, с литературными аналогиями, а также рентгеноструктурными параметрами сайтов связывания.

Предпосылкой для выбора темы диссертации послужили отрывочные биологические данные. Так, ранее полученный на химфаке МГУ ингибитор *in vitro* одной из изоформ синтазы оксида азота (2-тиа-4-азабицикло[3.3.1]нон-3-ен-3-амин (рис. 2.1, структура D), относится к классу бициклических изотиомочевин. Однако синтез этого вещества осуществлен по трудоемкой шестистадийной схеме, что не давало возможность получить большие серии аналогов для поиска соединения-лидера.

Кроме того, в литературе обнаружена работа, где один из нециклических аналогов изотиомочевин, биоизостерный циклическим изотиомочевинам, ингибировал бутирилхолинэстеразу селективнее, чем ацетилхолинэстеразу. Такие предпосылки натолкнули автора на мысль разработать хорошие способы синтеза бициклических изотиомочевин и исследовать их биологическую активность в различных областях медицины. Он проявил определенную смелость в выборе такого направления, поскольку в литературе практически не было данных по биологии, и было довольно рискованно выбрать тему диссертации без достаточного количества активных прототипов в этом классе.

Синтетическая часть диссертации продумана и выполнена квалифицированно, удалось найти простые и общие способы синтеза целевых бициклических изотиомочевин. Достаточно показать несколько примеров, где автор проявил мастерство и изобретательность: разобрался в стереохимии бициклических изотиомочевин, весьма эффективно провел восстановительное дегалогенирование (Схема 2.6). Высокая квалификация автора проявилась и при доказательстве двойного обращения конфигурации при нуклеофильном замещении брома на гидроксильную группу, что в итоге дало возможность сохранить исходную конфигурацию (схема 2.7). По ходу работы автору приходилось доказывать образование диастереомерных пар в 13 примерах синтеза бициклических тиомочевин (6a,b; 10-11a,b; 18a; 21; 42-46; 66; 69; 69a), выделять эти изомеры в чистом виде, доказывать их строение.

Трициклические производные изотиомочевин хотя и не удалось получить, однако автор детально разобрался в альтернативных реакциях. При этом получились новые и интересные молекулы в реакциях циклизации, что позволило выйти к новым не описанным ранее типам каркасных производных мочевины.

Широкая эрудиция автора позволила ему решить сложную задачу по анализу сайтов связывания изотиомочевин с различными мишенями,

догадаться выбрать именно бициклические изотиомочевины с разными по размеру циклами (С5-С7) и найти практически неисследованные направления применения этого класса. В результате ему удалось синтезировать активные молекулы сразу в трех областях медицины, причем в двух из них получены весьма перспективные молекулы.

В исследованиях *in vivo* показано, что даже незначительные изменения заместителей приводят к молекулам с длительным (минимум 90 мин) антигипотензивным действием, иными словами к способности прекращать состояние эндотоксического шока у экспериментальных животных.

Следует отметить, что значительный успех достигнут и в области нейропротекторов, где удалось получить эффективный и селективный ингибитор бутирилхолинэстеразы в противоположность неселективному, используемому клинически ингибитору “Такрин”.

Предшествует диссертации, компактный, весьма полезный, и хорошо изложенный **обзор литературы**, причем исключительно по зарубежным работам. В нем рассмотрено применение циклических изотиомочевин для дизайна лекарственных препаратов, а также основные способы их синтеза. Для химика без специального биологического образования написать такой обзор достаточно сложно. Именно, благодаря обзору показано, что несколько несвязанных, на первый взгляд, направлений использования циклических изотиомочевин в биологии - можно решить универсальными синтетическими методами.

Диссертация выполнена в актуальной области на современном уровне как по постановке задачи и стратегии выполнения, так и по экспериментальному мастерству. Она очень хорошо оформлена, опечатки практически отсутствуют, в эксперименте абсолютно для всех структур помимо ЯМР- и Масс- спектров, выполнен элементный анализ и измерены точки плавления. Особенно приятно, что везде приведены структурные формулы, что сильно облегчает поиск нужной молекулы.

**В диссертации принципиальных недостатков нет, скорее имеются небольшие замечания и пожелания.**

1. Желательно было экспериментально определить водорастворимость вещества **64**, а не расчетными методами. Тем более, что для этого существуют простые ЯМР-методики и жидкостная хроматография.

2. Верубулин в качестве модели ингибиторов полимеризации тубулина по колхициновому сайту выбран не совсем удачно, поскольку бициклические изомочевины лишь отдаленно напоминают его структуру.

Возможно из-за этого и не удалось получить активные молекулы, а цитотоксичность лучшей бициклической изотиомочевины **44** оказалась невысокой (10 микромолей). Надо было также привести активность прототипа Верубулина, для сопоставления с **44**, а также оценки качества опухолевых клеток, контроля растворимости и др. факторов.

3. Не совсем понятна логика исследования при модифицировании колхицина с помощью малоактивных цитотоксичных изотиомочевин, в частности спиртом **50**, для которого не приведена активность. В результате и получилась малоактивная молекула **64**

4. На схемах 2.21, 2.24, 2.25– не удачно расположены формулы, из-за чего трудно воспринимать, участвующие в реакции центры. В соответствии с требованиями многих химических журналов надо, чтобы при переходе от одного продукта к другому не менялась ориентация циклов, положения заместителей, гетероатомов и других фрагментов.

В целом выполнена фундаментальная и одновременно прикладная работа, которая помогает осваивать современную методологию поиска биологически важных веществ, что весьма необходимо для химиков-органиков, работающих в области медицинской химии.

В итоге поставленная в начале диссертации задача по синтезу циклических изотиомочевин и перспективах их использования в новых аспектах медицинской химии решена. Представленное исследование демонстрирует несколько важных путей развития в биологическом и синтетическом

направлениях. Необходимо отметить полную достоверность основных положений и выводов диссертации, новизну полученных результатов. Автореферат и публикации правильно отражают содержание диссертации.

### **Заключение**

Указанные замечания не умаляют значимости диссертационного исследования. Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В.Ломоносова к работам подобного рода. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 02.00.16 – «медицинская химия» и 02.00.03 - «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, а также оформлена, согласно приложениям № 5,6 Положения о диссертационном совете Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

Таким образом, соискатель **Алексеев Александр Александрович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.16 – «Медицинская химия» и 02.00.03 – «Органическая химия»

Официальный оппонент:

Доктор химических наук, профессор

Зав. лабораторией медицинской химии (№17)

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Семенов Виктор Владимирович

Дата: 18.05.2022

Контактные данные:

Специальность, по которой официальным оппонентом защищена  
диссертация: 02.00.03 – Органическая химия

Адрес места работы:

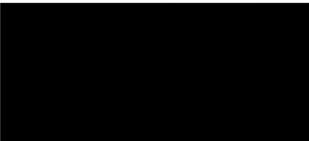
119991, г. Москва, Ленинский проспект, д.47,

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт  
органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук»

Подпись сотрудника ИОХ РАН, д.х.н., проф. Семенова Виктора

Владимировича удостоверяю:

  
Ученый секретарь Института Органической  
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

  И.К.Коршевец