



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Российский государственный
педагогический университет
им. А. И. Герцена»
доктор педагогических наук,
профессор, член-корреспондент РАО

Писарева С.А.

« 30 » апреля 2025 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Российский государственный педагогический
университет им. А. И. Герцена»

на диссертационную работу Дарвиш Футун

«СИНТЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К МИШЕНЬ-СПЕЦИФИЧНЫМ
МОДИФИКАЦИЯМ ДОРСОМОРФИНА»,

представленную в диссертационный совет 24.2.383.01 при Санкт-Петербургском
государственном технологическом институте (техническом университете)
на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК) – основной регуляторный фермент энергетического сигнального каскада, внимание исследователей к которому первоначально было связано с его активацией, а в настоящее время – с ингибированием, способным оказывать и терапевтический эффект. Следует отметить, что разработка киназных ингибиторов представляет нетривиальную задачу, учитывая высокую консервативность АТФ-связывающей области к классическим ингибиторам.

В связи с этим, диссертационное исследование Дарвиш Футун, посвященное разработке метода синтеза дорсоморфина и его структурных аналогов, а также изучению ингибирующей активности полученных соединений по отношению к АМФК представляется *актуальным*.

Диссертационная работа (124 страницы) построена классическим образом и состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы, включающего 203 наименования.

Во введении дано обоснование актуальности исследования, обозначены его цель и задачи, указаны научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, положения, выносимые на защиту, степень апробации работы, степень достоверности результатов исследования.

В литературном обзоре (Глава 1, 175 источников), который связан с темой диссертационного исследования, рассмотрены биохимические аспекты реакций фосфорилирования в живом организме и участие в этих процессах ферментов, в том числе, киназ, осуществляющих фосфорилирование различных субстратов. Довольно подробно рассмотрены протеинкиназы, в том числе целевая АМФ-активируемая протеинкиназа. Рассмотрены ее строение и функции. Также представлены сведения о заболеваниях, связанных с нарушением функционирования АМФК. С химической точки зрения в обзоре представлены структуры наиболее значимых активаторов АМФК, а также известных на сегодняшний день ингибиторов – дорсоморфина, SBI-0206965 и BAY-3827. Кроме того, автором уделено внимание привилегированной структуре пиразоло[1,5-*a*]пиримидина, входящей в структуру дорсоморфина, а также ряда известных лекарственных препаратов различного применения. Рассмотрены примеры известных ингибиторов киназ на основе данной гетероциклической системы, а также описаны химические способы ее построения. Несомненно, данный обзор подтверждает актуальность выбранной темы и оказывает автору помощь в подборе условий проведения исследуемых в работе реакций, а также в прогнозировании их результата.

В главе 2 (Обсуждение результатов) представлен анализ возможных путей синтеза дорсоморфина и его реализация в известной литературной схеме. Автором представлена линейная стратегия синтеза дорсоморфина, включающая синтез пиридинзамещенной аминопиразольной компоненты, формирование пиразоло[1,5-*a*]пиримидинового остова с введенным в него ароматическим заместителем, синтез циклоаминового фрагмента и финальную сборку целевого соединения с помощью реакции Сузуки-Мияуры. В процессе осуществления последовательных реакций автору для некоторых стадий удалось увеличить выход промежуточных соединений. Тем не менее, суммарный выход всей схемы не превышал 15-18%. На основе реализованных превращений автором предложена альтернативная схема синтеза дорсоморфина, позволяющая также получить его структурные аналоги. Кроме того, автором определены фрагменты молекулы (точки), модификация которых позволит выявить соединения, обладающие более ярко выраженной целевой активностью. Так, автором осуществлен синтез производных дорсоморфина (одиннадцать структур), за счет

варьирования положения атома азота в пиридиновом заместителе и варьирования структуры аминокильного фрагмента.

Автором предложен оригинальный подход к компьютерному моделированию аналогов дорсоморфина, путём изображения в химическом редакторе 480 структур и создания на их основе «виртуальной» библиотеки.

Кроме того, автором проведен виртуальный скрининг сфокусированной библиотеки полученных соединений по белковой модели АМФК для оценки соотношения «структура-свойство». А также все синтезированные соединения были протестированы *in vitro* на ингибирующую активность по отношению к АМФК с использованием рекомбинантного трехсубъединичного комплекса АМФК и SAMS-пептида.

Значимость для науки результатов диссертационного исследования

Полученные автором результаты диссертационного исследования вносят существенный вклад в развитие химии азотсодержащих гетероциклов и созданию на их основе высокоселективного ингибитора АМФК. Синтезированная автором серия пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновых производных, обладающих ингибирующей активностью в отношении АМФК, может быть рекомендована к использованию в изучении процессов ингибирования АМФК, а также вызванных при этом эффектах на клеточных и животных моделях.

Практическая значимость результатов диссертационного исследования

Разработан оригинальный синтетический метод получения дорсоморфина и его структурных аналогов.

В результате исследования синтезировано 11 структурно модифицированных аналогов дорсоморфина. Все полученные соединения исследованы *in vitro* на ингибирующую активность АМФК.

Степень достоверности научных положений, выводов, сформулированных в диссертационной работе

Степень достоверности результатов проведенного исследования обеспечивается согласованностью полученных результатов, систематическим подходом, а также подтверждается использованием набора физико-химических методов исследования: спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а также хромато-масс-спектрометрии высокого разрешения.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Разработанный автором синтетический маршрут получения дорсоморфина и его структурных аналогов представляет несомненный интерес как для химиков-гетероциклистов, так и для специалистов в области медицинской химии, занимающихся разработкой новых лекарственных препаратов.

С результатами данного диссертационного исследования следует ознакомить коллективы следующих научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией гетероциклических структур, а также азотсодержащих соединений: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и др.

Замечания по диссертационной работе

По диссертационной работе Дарвиш Футун имеются следующие вопросы и замечания:

1. Полученные в работе соединения представляют собой довольно интересные структуры, содержащие как насыщенные фрагменты, так и ароматические карбо- и гетероциклы. Для всех соединений в экспериментальной части представлены данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C . Представляется, что результаты работы были бы более выигрышными, если бы автор предпринял попытки отнесения сигналов протонов и атомов углерода на основании современных двумерных методик. Кроме того, структуры соединений предоставляют прекрасную возможность для определения химических сдвигов азота ^{15}N , также на основе гетерокорреляционных экспериментов.

2. Схемы синтезов приведенных в работе соединений представлены цепочками превращений без указания условий и выходов. В тексте диссертации и автореферате не присвоены номера соединениям, используемым в схемах превращений. Эти факты затрудняют восприятие результатов исследования. Кроме того, для некоторых реакций было бы полезно представить механизмы обсуждаемых превращений, например, для стадии VI (схема 1, стр. 8 автореферата и схема 2.2, стр. 58 диссертации) и для схемы синтеза производных пиразоло[1,5-*a*]пиримидина с варьируемым положением атома азота и заместителями (схема 6, стр. 11 автореферата, схема 2.7 стр. 66 диссертации).

3. В результате проведения виртуального скрининга и экспериментального изучения ингибирующей активности синтезированных соединений автор не приводит каких-либо выводов. Можно ли в результате проведенного исследования выделить соединение-лидер для дальнейшего более подробного изучения?

4. На стр. 77 представлен рисунок 2.9, описывающий корреляцию расчётных и экспериментальных данных по ингибирующей активности синтезированных соединений, при этом остается неясным расположение прямой на графике, учитывая наблюдаемые отклонения большинства точек.

5. На стр. 68 используется термин «ацелирование» вместо более предпочтительного «ацилирования».

6. В диссертации встречаются неудачные выражения и опечатки, например: стр. 70 – неудачное выражение «Движущий реагент реакции»; стр. 70 – « SN_2 »; стр. 77 – «Общая методика получения хлоридов»; стр. 90 – «Общая методика получения бромидов» и др.

Высказанные замечания по рецензируемой работе носят, главным образом, характер пожеланий или дискуссионных вопросов, но не умаляют научную значимость и очевидные достоинства выполненного исследования.

Соответствие содержания автореферата и содержания диссертации.

Соответствие содержания диссертации и содержания опубликованных работ

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации и оформлен в соответствии с требованиями. Опубликованные работы отражают содержание диссертации, а также положения, выносимые на защиту. Основное содержание диссертации представлено в 2 оригинальных статьях, опубликованных в журналах ВАК, а также в 7 тезисах докладов конференций Всероссийского и международного уровня.

Оценка языка и стиля диссертации и автореферата

Диссертация хорошо оформлена, ясно и четко изложена химическим языком, найденные опечатки и неудачные выражения, в целом не снижают общее хорошее впечатление о диссертации.

Соответствие темы диссертации и научной специальности

Диссертационная работа Дарвиш Футун «Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина» полностью соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи

посвященной поиску синтетического пути получения ингибиторов АМФК – дорсоморфина и его структурных аналогов, а также изучению их ингибирующей активности, что позволяет классифицировать данную работу как научное достижение в области органической химии с большим потенциалом практического применения.

**Заключение о соответствии диссертации критериям, установленным
Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Таким образом, по актуальности темы, поставленным задачам, научной новизне и практической значимости, а также личному вкладу автора представленная работа Дарвиш Футун на тему «Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина» **полностью соответствует** требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в последней ред.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Дарвиш Футун заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Диссертационная работа соискателя обсуждена на заседании кафедры органической химии РГПУ им. А. И. Герцена 15 апреля 2025 г., протокол № 7.

Я, Макаренко Сергей Валентинович, даю свое согласие на включение своих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.2.383.01 и их дальнейшую обработку в соответствии с требованиями Минобрнауки РФ.

Декан факультета химии
РГПУ им. А. И. Герцена,
доктор химических наук
(02.00.03 – Органическая химия),
доцент

Макаренко Сергей Валентинович

29 апреля 2025 года

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена»

Адрес: 191186, Санкт-Петербург, наб. реки Мойки, 48
Телефон: + 7 (812) 312-44-92
E-mail: mail@herzen.spb.ru

«Подпись руки С.В. Макаренко заверяю»



начальник управления подготовки
и аттестации кадров высшей
квалификации
А.А. Лактионов

С отзывом
Озюковскому
Дарвиш.Ф.
13.04.2025