

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертацию Дарвиш Футун

«Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 1.4.3. Органическая химия

Проблема создания новых ингибиторов киназ и повышения селективности существующих обусловлена высокой консервативностью их классического АТФ-связывающего сайта. Это усложняет разработку препаратов, избирательно действующих на одну конкретную киназу без перекрестного ингибирования других. Тем не менее, киназы занимают второе место по частоте среди мишеней лекарственных препаратов, что связано с их ключевой ролью в сигнальных каскадах. Нарушения этих каскадов характерны для рака, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний, что делает ингибирование киназ перспективной терапевтической стратегией. Однако существуют и уникальные киназы, такие как АМФ-активируемая протеинкиназа (АМФК), которая, в отличие от большинства киназ, снижает свою активность при многих патологиях, таких как диабет 2 типа и ожирение. В связи с этим долгое время исследования фокусировались преимущественно на разработке ее активаторов. В последнее время, однако, возникла потребность в низкомолекулярных ингибиторах АМФК, которые практически отсутствуют из-за исторического смещения внимания в сторону активаторов.

Благодаря структурному сходству пиразоло[1,5-a]пиримидинового фрагмента с азотистым основанием АТФ, соединения на его основе могут служить перспективными ингибиторами киназ. Данный гетероциклический каркас присутствует в структуре дорсоморфина – одного из немногих известных ингибиторов АМФК. Первоначально ингибирующая активность дорсоморфина в отношении АМФК была обнаружена в ходе скрининга обширной библиотеки соединений, что объясняет отсутствие целенаправленных исследований по разработке методов его синтеза и изучению взаимосвязи «структура–активность».

В связи с этим целью рецензируемого диссертационного исследования явилась разработка подходов к синтезу структурных аналогов дорсоморфина для целенаправленного дизайна ингибиторов киназ, в том числе АМФ-активируемой

протеинкиназы. Для достижения цели диссертантом были поставлены и решены следующие задачи: разработан оптимизированный синтетический маршрут получения дорсоморфина, предложены его структурные модификации, синтезирована серия аналогов и проведен анализ их расчетной и экспериментальной биологической активности.

Диссертация Дарвиш Ф. имеет классическую структуру и состоит из введения, трех глав, включающих литературный обзор (глава 1), обсуждение результатов (глава 2) и экспериментальную часть (глава 3), заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы, содержащего 203 ссылки. Работа изложена на 124 страницах, содержит 2 таблицы, 28 рисунков, 20 схем. Научный стиль изложения выдержан на протяжении всей работы. Текст написан доступным языком, что делает его понятным для широкого круга специалистов. Отмеченные грамматические ошибки и опечатки не снижают общего высокого качества работы.

Литературный обзор начинается с рассмотрения фундаментальных аспектов биологии киназ, что создает теоретическую базу для последующего углубленного анализа проблематики ингибирования. Постепенная фокусировка на АМФК и пиразоло[1,5-а]пиримидинах демонстрирует логичную аргументацию актуальности темы. Обзор убедительно показывает, что разработка селективных ингибиторов АМФК является сложной и не решенной задачей, что подтверждает высокую **актуальность** выбранной темы исследования.

Обсуждение результатов начинается с раздела «Выбор объекта исследования», который по сути своей содержит обоснование выполненных в рамках диссертации работ. Наличие подобного раздела сразу снимает вопрос, часто возникающий при прочтении многих научных работ, какова конечная цель проведенного исследования. Дальнейшее изложение материала, начиная с существующих (заявленных) схем синтеза дорсоморфина, является описанием синтетических изысканий, позволяющих решить одну за другой поставленные в работе задачи. Основной упор в работе делается на препаративное получение промежуточных и конечных соединений, для чего проводится разработка синтетической схемы и оптимизация условий реакций. Это необходимо для обеспечения проведения дальнейших биологических исследований и подчеркивает **практическую значимость** исследования. Разделы, посвященные компьютерному

моделированию и биологическим испытаниям, дополняют химическую часть работы и подтверждают ее научную новизну.

Экспериментальная часть содержит подробные методики синтеза и спектральные характеристики полученных промежуточных и конечных соединений, структурированные согласно логической цепочке, изложенной в главе «Обсуждение результатов». Диссертанту удалось успешно синтезировать серию пиразоло[1,5-а]пиримидиновых производных, демонстрирующих различный ингибирующий потенциал в отношении АМФК. **Достоверность** полученных результатов не вызывает сомнения, так как для подтверждения структуры соединений использовался комплекс физико-химических методов, включающих спектроскопию ЯМР и масс-спектрометрию. Также указанные в главе расчетные методы и использованный метод оценки киназной активности представляют собой современные инструменты, актуальные для данного типа исследований и позволяющие получать достоверные результаты.

Особого внимания заслуживает разработанная конвергентная стратегия синтеза дорсоморфина и его аналогов, которая не только ускоряет процесс создания модифицированных соединений, но и позволяет получать их в достаточных количествах для биологических исследований. Кроме того, предложенный подход даёт возможность конструировать новые структурные варианты ингибиторов, что значительно расширяет потенциал дальнейших исследований.

Важным достижением работы является создание виртуальной библиотеки 3-пиридил-замещённых пиразоло[1,5-а]пиримидинов, которая может быть использована для скрининга по АТФ-связывающему сайту различных киназ. Это открывает перспективы для поиска новых высокоселективных ингибиторов не только для АМФК, но и для других мишеней.

В целом, исследование демонстрирует высокий уровень научной проработки и имеет большую практическую значимость. Рациональный дизайн ингибиторов, нацеленных на АТФ-связывающую область, в сочетании с полученными результатами, существенно приближает научное сообщество к созданию эффективных и селективных ингибиторов АМФК. Выводы, сделанные диссертантом в заключении, обоснованы и соответствуют экспериментальным данным, полученным в ходе исследования. Работа заслуживает высокой оценки и может стать основой для дальнейших исследований в этой области.

Результаты работы были опубликованы в 2 статьях в изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых Scopus и Web of Science, а также представлены на 7 конференциях. Печатные работы и автореферат в полной мере отражают содержание диссертации.

Несмотря на общую положительную оценку, по диссертационной работе Дарвиш Ф. имеются следующие замечания и вопросы:

1. В литературном обзоре, а также в разделах «Результаты и обсуждение» отсутствует нумерация соединений и пояснения к заместителям (R-группам) в схемах и рисунках (Рис. 1.14–1.19, 2.1–2.7; Схемы 1.1–1.10, 2.1–2.10). Это затрудняет восприятие информации. Нумерация соединений появляется лишь на Рис. 2.8 (стр. 72). Также на многих схемах отсутствуют условия проведения реакций (реагенты, растворитель, температура, время и др.) и выходы продуктов.
2. В разделе «Результаты и обсуждение» хотелось бы видеть выявленные закономерности образования целевых продуктов в зависимости от структуры реактантов для оценки эффективности методик.
4. Неадаптированное заимствования («скаффолд», «билдинг-блок») лучше заменить на устоявшиеся в русском языке научные термины.
4. Что конкретно подразумевается под «оптимизацией структуры дорсорфина» (стр. 77)? Какие критерии оптимизации учитывались (активность, селективность и др.)?
5. Проводилась ли оптимизация условий синтеза для реакций кросс-сочетания?
6. Чем, по мнению автора, можно объяснить расхождения между расчетными данными докинга и экспериментальными результатами для соединений 2 и 11?

Перечисленные замечания и вопросы не носят принципиального характера и не снижают высокий уровень диссертации Дарвиш Ф. «Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина», которая по актуальности избранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне соответствует критериям, установленным пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (с изменениями). В частности, выполнен п. 9 «Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук должна быть научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний, либо изложены

новые научно обоснованные технические, технологические или иные решения и разработки, имеющие существенное значение для развития страны». Автор представленной диссертации, Дарвиш Футун, заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент:

Кинжалов Михаил Андреевич

Доктор химических наук (специальность 1.4.1. Неорганическая химия), доцент, доцент Кафедры физической органической химии, Институт химии СПбГУ, Контактный телефон: +7 953 174 9 174, e-mail: m.kinzhalov@spbu.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет» (ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»).

Университетская наб., 7–9–11, Санкт-Петербург, 199034.

29.04.2025

Я, Кинжалов Михаил Андреевич, 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.

Личную подпись
М. А. Кинжалов
заверяю
И.О. начальника отдела кадров №2
И.И. Константинова



29.04.2025

*С отзывом оппонента
ознакомлено Дарвиш Ф.
30.04.2025*

Документ подготовлен
в порядке исполнения
трудовых обязанностей

Текст документа размещен
в открытом доступе
на сайте СПбГУ по адресу
<http://spbu.ru/science/expert.html>