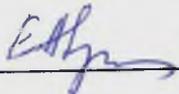


Директору Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии имени Н.Д.Зелинского  
Академику РАН Егорову М.П.

Я, Аверина Елена Борисовна, доктор химических наук, профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» согласна быть официальным оппонентом диссертационной работы Тихоновой Татьяны Андреевны на тему «Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа А», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия в диссертационный совет Д 002.222.01 при ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д.Зелинского РАН».

Доктор химических наук,  
профессор кафедры медицинской  
химии и тонкого органического  
синтеза химического факультета МГУ  
имени М.В.Ломоносова

 /Аверина Е.Б./



## СВЕДЕНИЯ ОБ ОФИЦИАЛЬНОМ ОППОНЕНТЕ

**1. ФИО оппонента:** Аверина Елена Борисовна

**2. Ученая Степень и наименование отрасли науки, по которой защищена диссертация:** доктор химических наук, 02.00.03 – Органическая химия

**3. Список публикаций оппонента:**

1. Sedenkova Kseniya N., Terekhin Alexey V., Abdrashitova Irina V., Vasilenko Dmitry A., Sadovnikov Kirill S., Gracheva Yulia A., Grishin Yuri K., Tina Holt, Kutateladze Andrei G., Kuznetsova Tamara S., Milaeva Elena R., Averina Elena B. *Tetrahedron Lett*, **2020**, 61(11), 151605-151609.

2. Vasilenko D.A., Sadovnikov K.S., Sedenkova K.N., Kurova A.V., Grishin Y.K., Kuznetsova T.S., Rybakov V.B., Volkova Y.A., Averina E.B. "Synthesis of 4-Nitroisoxazoles via NO/NO<sub>2</sub> Mediated Heterocyclization of Aryl Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones" *Synthesis* **2020**, 52, № 9, 1398-1406.

3. Anna A. Nazarova, Kseniya N. Sedenkova, Dmitry S. Karlov, Mstislav I. Lavrov, Yuri K. Grishin, Tamara S. Kuznetsova, Vladimir L. Zamoyski, Vladimir V. Grigoriev, Elena B. Averina, Vladimir A. Palyulin. Bivalent AMPA receptor positive allosteric modulators of the bis(pyrimidine) series. *Med. Chem. Commun.* **2019**, 10, 1615–1619.

4. Vasilenko Dmitry A., Dueva Evgenia V., Kozlovskaya Liubov I., Zefirov Nikolay A., Grishin Yuri K., Butov Gennady M., Palyulin Vladimir A., Kuznetsova Tamara S., Karganova Galina G., Zefirova Olga N., Osolodkin Dmitry I., Averina Elena B. Tick-borne flavivirus reproduction inhibitors based on isoxazole core linked with adamantane. *Bioorganic Chemistry* **2019**, 87, 629–637.

5. Vasilenko D.A., Sedenkova K. N., Kuznetsova T.S., Averina E.B. Synthetic Approaches to Nitro-Substituted Isoxazoles. *Synthesis* **2019**, 51(7), 1516–1528.

6. K. N. Sedenkova, J. V. Kolodyazhnaya, D. A. Vasilenko, Y. A. Gracheva, E. V. Kharitonoshvili, Y. K. Grishin, A. A. Chistov, V. B. Rybakov, T. Holt, A. G. Kutateladze, T. S. Kuznetsova, E. R. Milaeva, E. B. Averina. Novel  $\pi$ -conjugated systems based on pyrimidine *N*-Oxide. *Dyes and Pigments*, **2019**, 164, 72–81.

7. Kseniya N. Sedenkova, Elena B. Averina, Anna A. Nazarova, Yuri K. Grishin, Dmitry S. Karlov, Vladimir L. Zamoyski, Vladimir V. Grigoriev, Tamara S. Kuznetsova, Vladimir A. Palyulin// The first AMPA receptor negative modulators based on the tetrahydroquinazoline scaffold// *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, 423-425.

8. Kseniya N. Sedenkova, Anna A. Nazarova, Evgeny V. Khvatov, Evgenia V. Dueva, Alexey A. Orlov, Dmitry I. Osolodkin, Yuri K. Grishin, Tamara S. Kuznetsova, Vladimir A. Palyulin, Elena B. Averina //A facile metal-free approach to bis(pyrimidine-1-oxide)diamines with promising biological activity// *Mendeleev Commun.* **2018**, 28, № 6, 592-594.

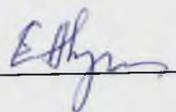
9. Sedenkova Kseniya N., Andriasov Kristian S., Stepanova Svetlana A., Gloriov Igor P., Grishin Yuri K., Kuznetsova Tamara S., Averina Elena B. Direct Oxidation of Cyclopropanated Cyclooctanes as a Synthetic Approach to Polycyclic Cyclopropyl Ketones. *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, (7), 879-884.

10. Sedenkova K. N., Andriasov K. S., Kuznetsova T. S., Averina E. B. Oxyfunctionalization of CH<sub>2</sub>-Group Activated by Adjacent Three-Membered Ring. *Curr. Org. Synth.*, **2018**, 15 (4), 515-532.

**4. Полное наименование организации, являющейся основным местом работы на момент написания отзыва:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

**5. Занимаемая должность:** профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова

Доктор химических наук,  
профессор кафедры медицинской  
химии и тонкого органического  
синтеза химического факультета МГУ  
имени М.В.Ломоносова

 /Аверина Е.Б./



## ОТЗЫВ

Официального оппонента Авериной Елены Борисовны на диссертационную работу Тихоновой Татьяны Андреевны «Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов  $\gamma$ -аминомасляной кислоты типа А», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Одной из важнейших фармакологических мишеней среди рецепторов центральной нервной системы является рецептор гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК<sub>A</sub>), который играет большую роль в различных нейрофизиологических процессах, таких как передача нервных импульсов, обучение и формирование памяти, регуляция бодрствования и сна, пищевое и питьевое поведение. Участие ГАМК<sub>A</sub> рецептора в патологических процессах связано с развитием тревожных состояний и расстройств сна, депрессий, шизофрении, наркотической зависимости, когнитивных дисфункций и др. Как показано в современной литературе, коррекция ряда патологических состояний осуществляется путем модулирующего действия лекарственных препаратов на ГАМК<sub>A</sub> рецептор путем связывания с его аллостерическими сайтами. И хотя в настоящее время в клинической практике имеется большое число препаратов нейротропного действия, наличие нежелательных побочных эффектов и привыкания стимулирует поиск новых структур с высокоселективной ГАМК<sub>A</sub> модулирующей активностью. Основными тенденциями развития исследований в этой области являются направленные модификации известных лекарственных препаратов путем изменения конформационной подвижности исходной молекулы, биоизостерической замены, а также создание новых скаффолдов, в том числе с привлечением методов молекулярного компьютерного моделирования. Кроме того, в медицинской химии используется прием сочетания в одной молекуле различных фармакофоров с целью получения гибридных лекарственных препаратов, использование которых приводит к усилению полезного действия, расширению спектра применения, и снижению побочных эффектов. Диссертационная работа Тихоновой Т.А посвящена разработке методов синтеза новых лигандов ГАМК<sub>A</sub> рецептора на основе полициклических конденсированных гетероциклов ряда бензоимидазотиазола и неизвестного ранее структурного типа – дибензодиазепина, а также гибридных лигандов, сочетающих в молекуле нейростероид и имидазопиридиновый фрагмент. Учитывая востребованность новых структурных типов лигандов ГАМК<sub>A</sub> рецептора и эффективных препаративных методов их синтеза, выбранная тематика представляется, несомненно, **актуальной.**

Диссертационная работа имеет классическую структуру и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части,

заключения, списка литературы, включающего 270 наименований, и приложения. Диссертация изложена на 222 страницах, содержит 17 таблиц, 23 схемы и 218 рисунков.

Литературный обзор состоит из двух основных частей, в которых систематизированы данные по селективным и неселективным модуляторам ГАМК<sub>A</sub> рецептора. В первой части обзора структуры соединений классифицированы по селективности к определенным подтипам ГАМК<sub>A</sub> рецептора, в основном, относящимся к наиболее изученному бензодиазепиновому сайту. Вторая часть обзора посвящена неселективным модуляторам, которые сгруппированы по структурному типу скаффолда. Для всех типов лигандов ГАМК<sub>A</sub> рецептора, среди которых имеются известные лекарственные препараты и соединения-лидеры, автор проводит анализ структурных модификаций, которые приводят к изменению фармакокинетических и фармакодинамических параметров. В обзоре также приводится общая характеристика ГАМК<sub>A</sub> рецептора с указанием основных известных субъединиц, которые образуют сайты связывания с лекарственными препаратами. Литературный обзор позволяет составить целостную картину о структурном типе соединений, используемых на сегодняшний день в качестве эффективных модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецептора, и о наиболее перспективных направлениях модификации соединений с целью повышения селективности действия и уменьшения нежелательных побочных эффектов.

Основной целью собственной экспериментальной работы, которая изложена в главе «Обсуждение результатов», являлась разработка новых аллостерических модуляторов ГАМК<sub>A</sub> рецептора на основе модификаций известных скаффолдов, а также путем создания новых структурных типов лигандов.

В рамках поставленной цели в ходе выполнения работы автором был получен ряд новых важных результатов, имеющих **научно-практическую значимость**, среди которых хотелось бы отметить наиболее яркие достижения:

- Разработан новый препаративный метод синтеза гетероциклов ряда бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, позволяющий в широком диапазоне варьировать заместители в гетероциклическом фрагменте. С привлечением метода компьютерного молекулярного моделирования осуществлен направленный синтез большой серии соединений, содержащих сложноэфирные и амидные функциональные группы, а также различной природы донорные и акцепторные заместители в ароматических циклах. Для всех синтезированных лигандов было проведено изучение *in vivo* и *in vitro* ГАМК<sub>A</sub> модулирующей активности, в результате чего был выявлен ряд высокоэффективных соединений-лидеров, сопоставимых или превосходящих по активности лекарственный препарат Золпидем. Следует особо отметить, что автором предложен новый структурный тип лигандов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, проявляющих активность в наномолярном диапазоне

концентраций и перспективных для создания лекарственных препаратов нового поколения для лечения заболеваний центральной нервной системы.

- На основе трехкомпонентной реакции 2,2'-дифениламинов с производными хлоруксусной кислоты и молекулярной серы разработаны новые методы синтеза неизвестных ранее дибензо[*d,f*][1,3]дiazепинов, а также несимметрично замещенных *N*-ариллоксамидов. Отмечу, что методы применимы для широкого круга субстратов, а наличие различных функциональных групп в молекулах позволяет проводить целевые постмодификации, что было успешно продемонстрировано автором на ряде примеров. Большой синтетический потенциал разработанных методов, безусловно, является залогом будущего применения дибензодиазепинов и оксамидов в различных областях органической и медицинской химии.

- Разработан эффективный синтетический подход к неизвестным ранее гибридным структурам, сочетающим в молекуле фрагменты двух фармакофоров – природного нейростероида (аллонейпрегнанолон, авермектин В1а и ивермектин) и синтетического гетероцикла имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда (Золпидем). С использованием разработанного подхода автор синтезировал ряд уникальных структур, представляющих интерес для изучения в качестве кандидатов мультитаргентных препаратов. Оценка ГАМК<sub>A</sub> модулирующей активности полученных гибридных лигандов позволяет сделать вывод о несомненной перспективности их дальнейшего изучения.

Таким образом, в результате тщательно спланированного и превосходно выполненного исследования диссертант разработал ряд новых общих эффективных синтетических методов и подходов, которые можно использовать для направленного синтеза и целевой модификации широкого круга гетероциклов ряда бензоимидазотиазолов и дибензодиазепинов, а также *N*-арилзамещенных оксамидов и гибридных структур на основе нейростероидов. Общий характер разработанных Т.А. Тихоновой методов подтвержден на большом числе (>100) синтетических примеров. Проведенные экспериментальные исследования активности полученных лигандов по отношению к ГАМК<sub>A</sub> рецептору позволили найти соединения-лидеры, которые могут послужить основой для последующей разработки инновационных лекарственных препаратов.

Экспериментальная часть содержит описание синтеза соединений, используемых в работе инструментальных и расчетных методов. Следует особо отметить, что разработанные автором экспериментальные методики позволяют получать целевые соединения в граммовых количествах. Достоверность полученных результатов обеспечена применением комплекса современных научных экспериментальных подходов, согласованностью с литературными данными, надежным доказательством строения всех полученных соединений с использованием комплекса современных спектральных методов

анализа (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, ИК спектроскопии, масс-спектрометрии). Брутто-формулы всех новых соединений подтверждены масс-спектрами высокого разрешения или элементным анализом. Кроме того, для некоторых соединений выполнен рентгеноструктурный анализ.

Объем выполненной экспериментальной работы велик, а ее качество находится на очень высоком уровне. Основное содержание изложенного в работе материала опубликовано в 4 статьях в высокорейтинговых зарубежных журналах (Q1), а также в 7 тезисах докладов на российских и международных конференциях. В результате анализа текста диссертации, автореферата и публикаций Тихоновой Т.А. можно заявить, что **цель работы достигнута** и все *запланированные задачи выполнены*. Принципиальных недостатков в работе Тихоновой Т.А. нет. Замечания не затрагивают сущность работы, носят характер пожеланий или вопросов, а также касаются оформления работы.

- Хотя в работе имеется большой информативный обзор по известным типам лигандов ГАМК<sub>A</sub> рецептора, значительная ее часть посвящена созданию новых синтетических методов гетероциклических соединений, в связи с этим, представляется целесообразным в обсуждении результатов сделать краткое литературное введение по известным методам синтеза структурных аналогов полученных в работе соединений и по реакциям гетероциклизации, протекающим с участием элементарной серы.

- Для новой реакции гетероциклизации с образованием дибензодиазепинов было бы полезным обсуждение предполагаемого механизма

- В ходе синтеза гибридной структуры на основе аллопрегнанолон в ходе удаления N-Вос защиты происходило ацилирование 3-гидроксигруппы трифторуксусной кислотой. Автор предполагает, что этот факт может быть одной из причин снижения активности лиганда за счет нарушения связывания со специфическими стероидными сайтами ГАМК<sub>A</sub> рецептора. В этой связи возникает вопрос о возможности использования альтернативных вариантов сшивки фрагментов с использованием защитных групп, удаление которых не требовало бы применения трифторуксусной кислоты

- Использованная автором терминология «тио-изостерная замена» не является общеупотребительной, не встречается в литературе и не является номенклатурной.

- Имеются небольшие замечания по оформлению работы. Номера соединений **бр-и** различаются в обсуждении результатов и экспериментальной части. В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  производных трифторуксусной кислоты автор не приводит сигналы этого фрагмента, если это связано с низкой интенсивностью сигналов, следовало бы сделать сноску при описании спектров. В автореферате и диссертации имеется небольшое число опечаток и неудачных фраз.

Необходимо подчеркнуть, что отмеченные замечания ни в коей мере не снижают общего высокого уровня этой глубокой и интересной работы, выполненной на актуальную

тему. Научные результаты, полученные диссертантом, имеют существенное значение для развития синтетических подходов к практически значимым *N*-, *O*-, *S*-гетероциклам. Работа соответствует паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в областях исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 2. Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» 8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Диссертационная работа Тихоновой Т.А. по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, **Тихонова Татьяна Андреевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия.

Официальный оппонент:

доктор химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия,

профессор кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза

Химического факультета МГУ

Аверина Елена Борисовна

Декан Химического факультета

МГУ имени М.В. Ломоносова,

Чл.-корр. РАН, профессор



Калмыков Степан Николаевич

Почтовый адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3

Телефон: +74959391234

Адрес электронной почты: elaver@med.chem.msu.ru

Наименование организации:

ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»,

Химический факультет

26 ноября 2020 г.