

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

экспертной комиссии диссертационного совета

Комиссия диссертационного совета Д 002.222.01 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата химических наук при ИОХ РАН в составе: д.х.н., проф. Махова Н. Н., д.х.н., проф. Веселовский В. В., д.х.н. Семенов В. В. рассмотрев диссертацию и автореферат диссертации **Тихоновой Татьяны Андреевны «Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А»**, (научный руководитель – к.х.н., с.н.с. Волкова Ю. А.), представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 - органическая химия, установила:

Диссертационная работа Тихоновой Т. А. “Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А” посвящена решению задач, представляющих несомненный научный и практический интерес.

Актуальность темы. Одной из наиболее актуальных научных проблем в области органической и медицинской химии в течение десятилетий остается разработка новых методологий направленного синтеза гетероциклических соединений с заданным типом биологической активности. Отдельного внимания заслуживает задача получения новых классов модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А (ГАМК_A-рецепторов), играющих важную роль в медицине и смежных областях. Важно отметить, что данное направление медицинской химии в равной степени отличается как своей обширностью, так и сложностью. С одной стороны, оно имеет богатую историю исследований и широкий спектр исторически зарекомендовавших себя препаратов. С другой стороны, сама фармакологическая мишень – ГАМК_A-рецептор – сложный макромолекулярный комплекс, селективная модуляция функции которого является далеко не тривиальной задачей.

Именно это делает работы в данном направлении неизменно интересными и актуальными.

Известно, что существует множество различных методологий создания новых биологически активных соединений, от постмодификации уже известных лекарственных препаратов, до тотального скрининга широких библиотек неизученных ранее лигандов. В области трансформации структур классических препаратов интересным шагом могло бы стать осуществление приема тио-изостерной замены в структуре сноторвых и анксиолитических препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда. При рациональном подходе введение в их каркас новых атомов и групп могло бы обеспечить как увеличение стабильности молекулы, так и улучшение ее характера связывания с фармакологической мишенью. Однако возможность осуществления таких трансформаций в области создания ГАМК-модулирующих препаратов практически не изучена. В области исследования принципиально новых структур, перспективных с точки зрения нейротропной активности, актуальным направлением могло бы стать создание «жестко-каркасных» аналогов препаратов диазепинового ряда. Введение дополнительных аннелированных колец в структуру, а следовательно и усиление ее жесткости могло бы принципиальным образом повлиять на механизм связывания лигандов с ГАМК_A-рецептором и при должной оптимизации структур нивелировать характерные для данного класса препаратов нежелательные побочные эффекты. Кроме того, значимым не только с практической, но и с фундаментальной точек зрения могло бы стать создание гибридных молекул на основе фармакофорных фрагментов с подтвержденной ГАМК-модулирующей активностью.

Научная новизна работы. Впервые показана возможность создания тио-изостерных аналогов препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда и гибридных молекул с заданной ГАМК-модулирующей активностью с использованием лигандов как природного, так и синтетического

происхождения. Впервые изучена возможность получения «жестко-каркасных» аналогов препаратов диазепинового ряда на основе дibenzo[*d,f*][1,3]диазепиновых производных. В результате исследований разработаны новые методы синтеза амидов бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, дibenzo[*d,f*][1,3]диазепинов, а также гибридных молекул на основе аллопрегнанолона, авермектинов и имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Для всех предложенных лигандов впервые *in vitro* и *in vivo* исследована биологическая (ГАМК-модулирующая) активность.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что были изучены общие наиболее актуальные подходы к созданию новых гетероциклических соединений с заданным типом биологической активности. В результате чего в качестве новых перспективных модуляторов ГАМК-рецептора предложены тио-изостерные аналоги препаратов имидазо[1,2-*a*]пиридинового ряда – производные бензо[*d*]имидазо[2,1-*b*]тиазолов, «жестко-каркасные» аналоги препаратов диазепинового ряда – производные дibenzo[*d,f*][1,3]диазепинов и гибридные молекулы на основе аллопрегнанолона, авермектинов и производных имидазо[1,2-*a*]пиридинов. Разработаны общие методы синтеза предложенных лигандов и проведено обширное исследование профиля их биологической активности с применением тестов *in vitro* и *in vivo*, установлены корреляции «структура-активность». Показана высокая перспективность ряда полученных соединений для последующего развития как в качестве лекарственных препаратов с выраженной ГАМК-модулирующей активностью, так и в качестве удобных инструментов для проведения дальнейших фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и физиологии ГАМК_A-рецепторов.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном

сертифицированном оборудовании, обеспечивающем получение надежных данных. Состав и структура соединений, обсуждаемых в диссертационной работе, подтверждены данными ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементных анализов, масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и ИК-спектроскопии. Использованы современные системы сбора и обработки научно-технической информации: электронные базы данных Reaxys (Elsevier), SciFinder (CAS), Web of Science (Thomson Reuters), а также полные тексты статей и книг.

Личный вклад автора состоял в систематизации литературных данных, проведении синтезов, анализе составов реакционных смесей и строения продуктов реакций (по данным спектров ЯМР, ИК и МАСС), проведении ряда биологических испытаний, интерпретации экспериментальных данных, подготовке материалов к публикации и представлении полученных результатов на конференциях.

Опубликованные материалы и автореферат **полностью отражают основное содержание** работы.

Диссертация отвечает требованиям, предъявляемым ВАК к работам на соискание степени кандидата химических наук, и может быть представлена к защите по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Таким образом, соискатель имеет 20 публикаций по теме диссертации. Из них **4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК**, и 16 тезисов на всероссийских и международных конференциях.

Исходя из вышеприведенного, можно утверждать, что по актуальности, объему, уровню выполнения, новизне полученных результатов диссертационная работа “Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А” Тихоновой Т. А. соответствует критериям пункта 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24

сентября 2013 г. № 842, является научно-квалификационной работой. Экспертная комиссия рекомендует диссертационную работу Тихоновой Т. А. к защите на диссертационном совете ИОХ РАН Д 002.222.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Рекомендуемые официальные оппоненты (д.х.н., проф. Аверина Е. Б., Химический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова и к.х.н., доцент Зубков Ф. И., ФГАОУ ВО РУДН) и ведущая организация (МИРЭА – Российский технологический университет – Институт тонких химических технологий имени М. В. Ломоносова) выбраны соответственно профилю диссертационной работы.

Решение диссертационного совета о приеме к защите кандидатской диссертации Тихоновой Т. А. по теме “Разработка новых аллостерических модуляторов рецепторов γ -аминомасляной кислоты типа А” принято 14 октября 2020 года на заседании диссертационного совета Д 002.222.01.

д.х.н., проф. Махова Н. Н.

д.х.н., проф. Веселовский В. В.

д.х.н. Семенов В. В.

Подписи д.х.н., проф. Маховой Н. Н., д.х.н., проф. Веселовского В. В., д.х.н. Семенова В. В. заверяю

Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

И. К. Коршевец



14 октября 2020