

**Отзыв**  
на автореферат диссертации  
**Моисеевой Александры Андреевны**  
**«РАЗРАБОТКА СИНТЕТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К СОЗДАНИЮ ГИБРИДНЫХ**  
**МОЛЕКУЛ С ЦИТОСТАТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ»,**  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальностям

1.4.8. – Химия элементоорганических соединений

1.4.3. – Органическая химия

Антрациклиновые антибиотики прочно вошли в арсенал борьбы с онкологическими заболеваниями. Из-за существенных побочных эффектов при их применении в разных лабораториях мира предпринимались многочисленные попытки создания более совершенных препаратов этого класса. Пик публикационной активности по химической модификации антрациклиновых антибиотиков пришелся на 80-90-ые годы прошлого века. Результатом стало внедрение в медицинскую практику полусинтетических препаратов эпирубицина и идарубицина, обладающих некоторыми преимуществами перед природными антибиотиками даунорубицином и доксорубицином.

За последующие годы значимых успехов в направлении создании новых, более совершенных по фармакологическим характеристикам препаратов антрациклинового ряда достигнуть не удалось. Поэтому по-прежнему доксорубицин остается «золотым стандартом» и широко применяется в химиотерапии онкологических заболеваний и, особенно, в лечении солидных опухолей. Даунорубицин также не потерял своего значения, но он имеет ограниченное применение - в основном в терапии лейкозов.

Важно отметить, что при лечении антрациклиновым антибиотиком помимо побочных токсических проявлений отмечается быстрое развитие устойчивости опухолевых клеток, в результате препарат теряет свою эффективность. Единственным антрациклиновым антибиотиком, действующим на устойчивые опухоли является полусинтетический идарубицин.

Следовательно, разработка новых методов химической трансформации антрациклиновых антибиотиков с применением самых современных методологий синтетической органической химии является актуальной задачей.

В литературе широко представлены модификации аминоуглеводного фрагмента молекулы, в частности с сохранением аминной функции, которые не приводят к потере цитостатической активности антибиотика. В этой связи для модификации оправданно выбрана именно 3'-аминогруппа остатка даунозамина. Следует отметить, что даунозамин относится к группе 2'-дезоксаминосахаров,  $\alpha$ -гликозидная связь которых сравнительно легко гидролизует. Дополнительной сложностью модификации антрациклиновых антибиотиков является наличие в агликоне антрахиноновой системы и 13-кетогруппы бокового радикала, ограничивающей возможности проведения окислительно-восстановительных реакций.

В работе были получены серии новых 3'-N-производных ацильного типа, в том числе через карбамоильную группу, а также 3'-N-производные алкильного типа, (сохраняющие аминную функцию антибиотика) методами прямого алкилирования в условиях межфазного катализа и реакции аза-реакции Михаэля, а также алкилирования с участием различных альдегидов в присутствии цианборгидрида.

Однако в случае реакции восстановительного аминирования возникает вопрос, не происходит ли одновременно в условиях реакции образование побочных 13-(R,S)-дигидропроизводных, которые были отмечены другими авторами [Acton E.M. et al., *J. Med. Chem.*, 1986, 29 (7) 1225; Olsufyeva E.N. et al. *Carbohydr. Res.* 2003, 338, 1359]?

Особое внимание уделено введению заместителей, содержащих функциональные группы (азидную, алкеновую или алкиновую). В первом варианте соискателем были проведены реакции с различными алкиновыми производными в присутствии комплекса триэтоксифосфина с иодидом меди. Применение фосфорорганических алкинов позволило получить соответствующие гибридные фосфорорганические соединения. Во втором варианте реакция метатезиса диалкенсодержащего производного с катализатором Граббса привела к образованию целевого 2,5-дигидро-1H-пиррола, хотя и с невысоким выходом.

Автором продемонстрировано владение различными методами синтетической органической химии, успешно применённых для модификации антрациклинового антибиотика. Похвально, что условия проведения реакций трансформации даунорубицина были подобраны без нарушения целостности молекулы - это важно для проявления высокой противоопухолевой активности антибиотика.

Для четырнадцати новых производных 3'-N-алкильного типа, содержащих ароматические заместители различных типов, протестирована антипролиферативная активность в отношении 4-х линий опухолевых клеток и одной условно нормальной клетки НЕК293. Полученные результаты выявили высокую антипролиферативную активность для большинства аналогов даунорубицина N-алкильного типа. Для некоторых соединений отмечена избирательность цитотоксического действия для опухолевых клеток по сравнению с действием на нормальные клетки.

В результате работы получена большая серия новых производных даунорубицина, для некоторых из них изучена биологическая активность. Показана возможность снижения цитотоксического действия ряда производных на нормальные клетки и на организм животных при сохранении высокой антипролиферативной активности.

Поставленные задачи полностью выполнены, результаты получены соискателем лично и отражены в публикациях, рекомендуемых ВАК. Выводы соответствуют содержанию работы.

Однако имеются замечания по оформлению автореферата.

- 1) Термин «гибридные молекулы» автором употреблен не совсем корректно. Под этим термином обычно имеют в виду антибиотики двойного действия, представляющие собой конъюгаты, состоящие из двух молекул, каждая из которых в отдельности обладает биологической активностью [см. Тевяшова А.Н. и др., *Успехи химии*, 2015, 84(1) 98; Blokhina S.V et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2021, 40, 127944. Fortin S et al. *Expert Opin Drug Discov.* 2013, 8(8): 1029]. В работе соискателя большинство вводимых в молекулу антибиотика даунорубицина заместителей априори не обладает биологической активностью. В литературе описано множество производных антрациклиновых антибиотиков, содержащих самые разнообразные заместители (в том числе и фармакофорные группировки), но их не относят к гибридным производным. Можно лишь отметить, что вводимые радикалы, содержащие подходящие функциональные группы (цианогруппу, азидную, алкеновую или алкиновую) могут в перспективе служить спейсером для

присоединения другой биологически активной молекулы, например другого биологически активного соединения.

- 2) В структуре даунорубицина и его производных не отображены абсолютные конфигурации атомов сахарного остатка даунозамина и атомов в положениях 7,9 циклогексанового кольца, к которому присоединен даунозамин.
- 3) Оценка терапевтического индекса синтезированных в работе соединений проведена несколько нетрадиционным способом.

Замечания не снижают научной значимости диссертационной работы, а соискатель заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям: «Химия элементоорганических соединений» (1.4.8) и «Органическая химия» (1.4.3).

Несмотря на высказанные замечания, считаю, что диссертационная работа Моисеевой Александры Андреевны по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности, научной новизне и практической значимости, безусловно, соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям в “Положении о порядке присуждения ученых степеней”, утвержденном Правительством Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (пункты 9-14), а ее автор, **Моисеева Александра Андреевна** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям **1.4.8. – химия элементоорганических соединений (химические науки) и 1.4.3. – органическая химия (химические науки)**.

Олсуфьева Евгения Николаевна,  
доктор химических наук, профессор,  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт по изысканию  
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе",  
главный научный сотрудник  
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, с. 1  
тел.: +7(499)246-9980  
e-mail: eolsufeva@list.ru

Щекотихин Андрей Егорович,  
доктор химических наук, профессор РАН,  
директор Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт по изысканию  
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе",  
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 11, с. 1  
тел.: +7(499)246-9980  
e-mail: [instna@mail.ru](mailto:instna@mail.ru)

Подписи Щекотихина А. Е. и Олсуфьевой Е.Н. заверяю  
Кисиль Ольга Валерьевна  
Ученый секретарь  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт по изысканию  
новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе"  
03 ноября 2021 г.

