

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу Мокрова Григория Владимировича «Создание оригинальных малых молекул с психотропной, противосудорожной и кардиотропной активностью методами молекулярного моделирования», представленную на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

Актуальность темы исследования.

Целью диссертационного исследования Мокрова Г.В. являлось создание новых химических структур – потенциальных лигандов фармакологических мишеней для лечения неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний, что, несомненно, является актуальной задачей. Заболевания центральной нервной системы и сердечно-сосудистые заболевания – одни из самых распространенных как в России, так и в других странах. Они являются как причиной потери работоспособности населения, так и преждевременных смертей. Необходимость поиска новых лекарственных нейropsychотропных и кардиотропных средств продиктована недостаточной эффективностью и безопасностью существующих препаратов. При этом важным является использование новых современных подходов к конструированию новых потенциальных оригинальных биологически-активных соединений, выявление релевантных и адекватных целевых терапевтических биомишеней.

Научная новизна исследования.

В работе с использованием современных методов сгенерирован целый набор новых фармакофорных моделей соединений, кластеризованных по принципу соответствия либо определенным биомишеням, либо проявляющих определенный вид активности. При этом были определены 3D-модели лигандов митохондриального транслокаторного белка TSPO 18 кДа, блокаторов ряда ионных каналов, ингибиторов бета-адренорецепторов, риаудиновых и сигма-рецепторов. Предложены четыре новых

фармакофорных модели соединений с противосудорожной активностью. При создании новых лигандов TSPO автором впервые был применен метод молекулярного докинга, который вместе с фармакофорным моделированием позволил предложить перспективную группу соединений.

Автором разработаны схемы синтеза и получен ряд новых групп соединений, среди которых производные арилпирроло[1,2-а]пиразинкарбоксамиды, О-замещенные оксимы бензоилпиридинов и оксимы 3,4,6,7,8,9-гексагидрибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она, производные 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты, 4-ГАМК-замещенные производные кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она, серия различных биароматических ди- и триазаалканов.

Выполненный на основе скрининговых исследований по различным видам кардиотропной, нейропсихотропной и противосудорожной активности анализ связи «структура-активность» в каждом ряду новых соединений позволил идентифицировать лидерные структуры, которые по результатам расширенных доклинических исследований могут стать новыми оригинальными лекарственными препаратами для лечения таких заболеваний, как эпилепсия, генерализованные тревожные расстройства, депрессия, аритмии, хроническая сердечная недостаточность.

Практическая значимость исследования.

Важнейшим результатом исследования, обеспечивающим его практическую значимость, явилось выявление целой линейки биологически-активных веществ с анксиолитическими, антидепрессивными, ноотропными, противосудорожными, антиаритмическими и антиишемическими свойствами. Отдельного внимания заслуживает то, что по результатам анализа связи «структура-активность» удалось выявить перспективные соединения-лидеры, которые уже проходят этапы расширенной доклинической разработки: производное пирроло[1,2-а]пиразина ГМЛ-1, сочетающее анксиолитическое, ноотропное и антидепрессивное действие, производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298, эффективное в наборе

различных моделей эпилепсии, производные 4-фенилпирролидона-2 ГИЖ-290, обладающее как противосудорожной, так и ноотропной активностью, производное оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[*b,d*]фуран-1(2*H*)-она ГИЖ-272, сочетающее антиэпилептическое и антиишемическое действие, биароматическое соединение АЛМ-802, эффективное в ряде моделей аритмии и ишемии.

Общая характеристика диссертационного исследования.

Диссертация изложена на 421 странице машинописного текста и состоит из необходимого набора разделов.

В введении продемонстрирована актуальность исследования, четко сформулирована цель и задачи работы. Также отмечена научная новизна и практическая значимость исследования, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы, разделенным на четыре главы, описаны современные подходы к конструированию новых лекарственных средств, представлена информация о транслокаторном белке TSPO 18kDa и подходах к конструированию его лигандов. Описаны сведения о противосудорожных средствах, применяемые в практике; подробно рассмотрены примеры использования фармакофорного подхода при конструировании соединений с противосудорожной активностью. В последней части обзора приведена информация о различных классах биароматических соединений, обладающих кардиопротекторной активностью.

Обсуждение результатов разделено на три фрагмента. Первая часть посвящена направленному дизайну и синтезу лигандов TSPO в ряду производных пирроло[1,2-*a*]пиперазина, а также анализу их нейрорепродуктивной активности. Автором с использованием методов молекулярного докинга, фармакофорного моделирования и ADMET-оптимизации был осуществлен мишень-ориентированный дизайн новых лигандов TSPO на базе пирроло[1,2-*a*]пиперазинового скэффолда и разработаны методы синтеза предложенных соединений. На основании

скрининга нейрпсихотропной активности полученных производных пирроло[1,2-а]пиразина был осуществлен анализ связи «структура-активность» и были выявлены вещества, обладающие анксиолитической, антидепрессивной, нейропротекторной и ноотропной активностью. В ряду новых лигандов TSPO отобрано два соединения-лидера: ГМЛ-1 и ГМЛ-3. Важно, что была доказана вовлеченность белка TSPO и нейростероидов в механизмы их нейрпсихотропных эффектов.

Вторая часть обсуждения посвящена конструированию, синтезу и изучению противосудорожной активности с сопутствующими биологическими эффектами в рядах различных гетероциклических систем. При этом методом фармакофорного моделирования осуществлен дизайн нескольких групп гетероциклических соединений с потенциальной противосудорожной активностью: производных бензоилпиридинов, 4-фенилпирролидона, гексагидродибензофуранона, кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она. Автором разработаны методы синтеза сконструированных веществ на базе оксимов бензоилпиридинов, оксима 3,4,6,7,8,9-гексагидродибензо[b,d]фуран-1(2H)-она и 4-фенил-2-оксопирролидин-1-уксусной кислоты, 4-ГАМК-кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она. На основании скрининга новых соединений по противосудорожной активности, определены связи «структура-противосудорожная активность». Для некоторых групп дополнительно изучены ноотропные и антиишемические свойства веществ. Для веществ, показавших наличие антиэпилептических свойств, проведено мультидокинговое исследование с использованием основных терапевтических биомишеней эпилепсии, в результате чего были выявлены спектры наиболее вероятных мишеней для каждой подгруппы исследованных соединений. Часть из них была подтверждена экспериментально. Отобраны соединения лидеры в качестве потенциальных средств для лечения эпилепсии: производное оксима 4-бензоилпиридина ГИЖ-298 с дополнительным анксиолитическим и анальгетическим действием; производное 4-фенилпирролидона ГИЖ-290 с ноотропным и

антикомпульсивным компонентом действия; производное оксима гексагидродибензофуранона ГИЖ-272 с антиишемическими свойствами.

В третьей части обсуждения приведены результаты по дизайну и синтезу новых соединений с кардиотропной активностью с использованием мишень- и лиганд-ориентированных подходов. Автором была выдвинута новая концепция создания кардиопротекторов биароматической структуры с мультитаргетным механизмом действия. При этом были определены расчетные фармакофорные модели биароматических соединений различных классов кардиопротекторов и сконструированы группы новых потенциальных биароматических мультитаргетных кардиопротекторов. Далее был синтезирован набор нескольких групп предложенных биароматических ди- и триазаалканов. На основании результатов скрининга полученных соединений по антиаритмической и антиишемической активности, определены связи «структура-активность», а с использованием фармакофорного подхода определен спектр возможных биомишеней новых веществ. По результатам исследований было отобрано соединение-лидер АЛМ-802, сочетающее антиаритмическую и антиишемическую активности, а также обладающее дополнительными анксиолитическими и актопротекторными свойствами. Для АЛМ-802 определены несколько биологических мишеней, что подтвердило мультитаргетный механизм его действия.

В экспериментальной части приведено описание синтетических методов, использованных в работе, физико-химические свойства и спектральные характеристики полученных соединений. Представлено описание экспериментов по молекулярному моделированию и методики проведения скрининговых исследований на животных.

В выводах в сжатом виде и четко описывают ключевые результаты работы.

В процессе рецензирования диссертации возникли следующие вопросы:

1. В литературном обзоре подробно рассмотрены множество различных лигандов транслокаторного белка TSPO массой 18 кДа. Некоторые из них дошли до этапа клинических исследований. Отмечается, что лиганд TSPO этифоксин применяется в клинической практике. В чем заключаются преимущества синтезированных в работе и изученных новых пирроло[1,2-а]пипразиновых лигандов TSPO перед уже известными?
2. Соединение ГИЖ-298, отобранное в качестве лидерного для развития в качестве противоэпилептического препарата, является солью оксалатом. При этом известно, что щавелевая кислота может оказывать негативное влияние на организм человека, в частности, ее повышенное содержание приводит к образованию камней в почках. В это же время, противосудорожные препараты применяются в течение длительного времени, а часто – пожизненно. Проводился ли каким-то образом анализ возможных рисков от использования соли оксалата потенциального препарата ГИЖ-298? Почему в качестве кислоты-солеобразователя в случае этого вещества, а также ряда других соединений в работе применялась потенциально небезопасная щавелевая кислота? Не проводились ли попытки получения других солей указанных веществ?

Заключение

Диссертационная работа Мокрова Григория Владимировича «Создание новых химических структур – потенциальных лигандов фармакологических мишеней для лечения неврологических и сердечно-сосудистых заболеваний» посвящена решению актуальной задачи по поиску новых потенциальных лекарственных средств для лечения социально-значимых болезней. По методологическому уровню, новизне полученных результатов, объему

исследований, научно-практической и теоретической значимости исследование Мокрова Г.В. полностью отвечает критериям, определенным для диссертаций на соискание ученой степени доктора наук в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утв. Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г), а ее автор – Мокров Григорий Владимирович заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.16 – медицинская химия.

Официальный оппонент

Доктор химических наук, профессор,

ведущий научный сотрудник

Лаборатория Молекулярной фармакологии пептидов

Курчатовский комплекс НБИКС-Природоподобные технологии

Национальный исследовательский центр

«Курчатовский институт», 123098, Москва,

площадь Академика Курчатова, 2.

Телефон +7 (499) 196-02-23, e-mail: zolyural@yandex.ru

10 марта 2025

(дата)



(подпись)

Золотарёв Юрий Александрович

Подпись Ю.А. Золотарева заверяю:

ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт»

Главный Ученый секретарь



Алексеева О.А.