

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертации Филимонова Александра Сергеевича
«Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве
ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации
ДНК человека», представленной на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности: 1.4.3. Органическая химия;
1.4.16. Медицинская химия**

Синтез биологически активных соединений на основе вторичных природных метаболитов в настоящее время является одной из наиболее перспективных и интенсивно развивающихся областей органической и медицинской химии. В этом плане особый интерес представляют производные вторичного метаболита лишайников усниновой кислоты, как потенциальная платформа для создания на их основе новых высокоэффективных ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз (TPD1 и TPD2) – перспективных мишеней при лечении онкологических заболеваний.

Поэтому тема представленной Александром Сергеевичем Филимоновым диссертационной работы, посвященной синтезу новых производных усниновой кислоты в качестве потенциальных ингибиторов ферментов репарации ДНК человека TPD1 и TPD2 и изучению влияния структурных модификаций на ингибирующую активность и цитотоксичность синтезированных соединений, является актуальной.

Судя по тексту автореферата, автором диссертационной работы выполнен достаточно большой объем экспериментальных исследований и при этом получены значимые как в теоретическом, так и в практическом плане результаты.

При выполнении экспериментов соискателем впервые синтезирован ряд тиазолов на основе усниновой кислоты, содержащих амидный или карбамидный заместитель в тиазольном кольце.

Взаимодействием усниновой кислоты с рядом терпеновых аминов по C11 карбонильной группе региоселективно синтезирован ряд новых енаминов.

Автором впервые разработан новый подход к синтезу производных усниновой кислоты, содержащих енаминовую группу при атоме углерода C1 и при проведении синтезов установлено, что региоселективность аминирования зависит как от условий проведения реакции (температура, количество аммиака, используемый растворитель), так и от строения молекулы производного усниновой кислоты.

Соискателем на основе изучения взаимосвязи реакционной способности усниновой кислоты и ингибирующей способности TPD1 и TPD2 разработан дизайн новых соединений на основе усниновой кислоты и проведен синтез нового класса производных усниновой кислоты, модифицированных как по кольцу А (гидразонотиазольный заместитель), так и по кольцу С (енаминовая группа или аннелированный пиразольный цикл). Автором при этом определено, что введение объемного заместителя в кольцо

С гидразонотиазолов на основе усниновой кислоты способствует снижению ингибирующего действия в отношении TDP 1, а также значительному снижению цитотоксичности полученных производных.

По результатам оценки ингибирующей активности синтезированных образцов на основе усниновой кислоты выявлены высокоэффективные низкотоксичные ингибиторы TDP1, также дуальные ингибиторы TDP1 и TDP2.

Достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как строение синтезированных новых соединений подтверждены данными ЯМР¹ H и ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и методом рентгеноструктурного анализа.

Работа прошла широкую апробацию и докладывалась на ряде международных и всероссийских научных конференций. По результатам выполнения диссертационной работы опубликованы 8 статей в рецензируемых научных журналах, а также тезисы 17 докладов.

Замечаний по тексту авторефератов не имеется.

Судя по содержанию автореферата, диссертационная работа Филимонова А.С. представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством, и результаты, полученные автором, обладают новизной, фундаментальной практической значимостью.

Таким образом, диссертационная работа Филимонова Александра Сергеевича по уровню и объему выполненных экспериментов, актуальности, степени новизны, теоретической и практической значимости полученных результатов вполне соответствует требованиям ВАК РФ, а её автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальностям:

1.4.3. Органическая химия,

1.4.16 Медицинская химия.

Генеральный директор

АО «Научно-производственный центр «Фитохимия»,

лауреат Государственной премии РК

в области науки и техники,

заслуженный деятель РК,

академик Национальной академии

наук Республики Казахстан,

доктор химических наук, профессор

Республика Казахстан,

100009, г. Караганда,

ул. М. Газалиева, 4

АО «НПЦ «Фитохимия»

Тел: 8(7212) 43-31-27

e-mail: arglabin@phyto.kz



С.М. Адекенов

25.11.2024 г.