

«УТВЕРЖДАЮ»
Врио руководителя Федерального
государственного бюджетного
научного учреждения
Уфимский федеральный
исследовательский центр
Российской академии наук
(УФИЦ РАН)
к. биол. наук




Шаяхметов
Ильдус Фаатович

«20» мая 2024

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу

Мункуева Алдара Аюровича

«Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

1,2,4-Триазольный остов благодаря способности образовывать множество слабых несвязанных взаимодействий с рецепторами и ферментами в биологических системах является ключевым хромофором, имеющим лекарственную ценность. Производные триазолов обладают противобактериальной, нейролептической, гипотензивной, противоопухолевой и другими видами биологической активности. Особенность химического поведения 1,2,4-триазолов к электрофилам и нуклеофилам позволяет создавать на его основе разнообразные новые биоактивные молекулы.

Адамантан, в переводе с древнегреческого языка означает «алмаз», блестяще зарекомендовал себя как фармакофорный фрагмент в потенциальных биологически активных соединениях, проявляющих широкий спектр активности. Так, азотсодержащие адамантанпроизводные используются для лечения различных заболеваний. Например, римантадин и тримантадин противовирусные средства, мемантин воздействует на память и применяется для лечения болезни Альцгеймера.

Природные монотерпены и их синтетические производные обладают различными фармакологическими свойствами, например, противогрибковой, антиагрегатной, противоопухолевой активностями. Следует отметить, что онкологические заболевания в мире занимают лидирующее место. Всемирная организация здравоохранения прогнозирует увеличение заболеваемости и смертности. Лечение онкологических больных сложная задача, поэтому выбор правильных схем терапии и инновационных препаратов является перспективным направлением в медицинской химии.

Объединение этих трех направлений в синтезе органических соединений в сочетании с изучением взаимосвязи структура-активность позволит создать целый ряд потенциальных лекарственных препаратов. С этой точки зрения, диссертационная работа Мункуева Алдара Аюровича, посвященная синтезу ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты представляется весьма **актуальной**.

Работа А.А. Мункуева выполнялась в соответствии с планами НИР НИОХ СО РАН и двух грантов РНФ. Все это подчеркивает актуальность проведенного исследования.

Диссертация написана в классическом стиле, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов работы, экспериментальной части, выводов, приложения и списка цитируемой литературы. Текст работы изложен на 152 страницах и включает 78 схем, 18 таблиц и 24 рисунка. Список цитируемой литературы содержит ссылки на 144 работы.

Литературный обзор написан на тему «Химические особенности 1,2,4-триазоло-3-тиолов и их биологическая активность» (35 стр.) хорошо предвещает само диссертационное исследование. В обзоре приведены различные способы получения 1,2,4-триазоло-3-тиолов и их биологический потенциал. Обзор изложен грамотно, четко и ясно с привлечением 62 литературных источников за последние 10 лет.

Основное содержание диссертации изложено в главе «Обсуждение результатов», состоящей из двух основных разделов. Первый раздел представляет исследования автора по синтезу библиотеки органических соединений перспективных для противораковой терапии. Второй раздел посвящен поиску потенциальных нейропротекторных агентов. Эти два важных раздела объединяет синтез соединений, содержащих в своей структуре адамантановый, монотерпеновый и триазольный фрагменты, которые можно представить «трехглавым драконом», каждая «голова» - адамантановый фрагмент, триазольный кор и монотерпеновые блоки в сочетании друг с другом будут потенциальным оружием при лечении различных болезней.

Перед каждым разделом подробно приведены рассуждения по медицинской химии, приведены расчетные данные молекулярного моделирования с целью прогнозирования возможности взаимодействия запланированных к синтезу соединений с предполагаемыми биологическими мишенями. Осуществлены синтезы новых более 50 потенциальных биологически активных производных 1,24-триазола, сочетающие фрагменты адамантана и монотерпенов. Изучены их активности, выявлены лидеры, перспективные для противораковой и нейродегенеративной терапии.

Интересный результат получен при взаимодействии 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми α,β -ненасыщенными карбоновыми кислотами в присутствии циклоангидрида пропанфосфононовой кислоты, который привел к аддуктам *тиа*-Михаэля.

Следует отметить грамотное и квалифицированное применение диссертантом современных инструментальных физических методов установления строения полученных соединений (ЯМР ^1H и ^{13}C , корреляционные спектры, РСА), что обеспечивает достоверность полученных данных и сделанных на их основе выводов.

Представленная А. А. Мункуевым работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень.

Теоретическая и практическая ценность проведённого исследования связана с разработкой удобных методов синтеза большого ряда полифункциональных соединений на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты и тщательным биологическим тестированием включая молекулярный докинг и *in vitro* исследования что соответствует паспортам обеих специальностей.

Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы.

Полученные в диссертационной работе результаты можно рекомендовать к использованию в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (Москва), Институте физиологически-активных веществ РАН (Черноголовка), Институте технической химии УрО РАН (Пермь), Институте химии Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар), Институте органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН (Екатеринбург), Институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова Казанского НЦ РАН (Казань), УФИХ УФИЦ РАН (Уфа), Первом МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Москва), Российском национальном исследовательском медицинском университете имени Н.И. Пирогова (Москва) и других организациях науки и высшего образования.

Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями 3 научных статей в

рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 1 патентом на изобретение. Результаты исследования хорошо представлены в материалах Всероссийских и международных конференций в виде 7 устных докладов.

Поводов для принципиальной критики работа А.А. Мункуева не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации и автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании диссертационного совета:

1. В литературном обзоре приведенные схемы маленькие, а таблицы, напротив, большие. Маленькие схемы затрудняют чтение схем.
2. Расшифровка соединений из списка повторяются и в тексте. Некоторые сокращения приведены как в английском, так и в русском языках. Например, ДМФА и DMFA, Hz и Гц.
3. На странице 60 некорректное сравнение S-алкилированного и N-алкилированного триазолов.
4. На странице 61 вместо **127** надо обозначить **127a**.
5. На странице 62 вовсе не рассматривается, вероятность кето-енольной таутомерии в соединениях **128a,b**, C⁶-α-углеродный атом по отношению к кетогруппе, следовательно H⁶ чувствителен к pH, поэтому игнорировать этот факт не совсем правильно.
6. На странице 70 о каком атоме углерода C³ идет речь?
7. В экспериментальной части на странице 102, в описании методики для соединений **111** приведены объёмы жидкостей как мкл, так и мл. Корректнее было бы привести все в мкл или мл.
8. В автореферате, на странице 12, на схеме 5 запутана нумерация соединений.

Указанные замечания носят редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Заключение.

В целом диссертация Мункуева Алдара Аюровича «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» соответствует паспортам по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия (химические науки), является законченным исследованием. По актуальности, новизне и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции от 20.03.2021 г.), а ее автор, Мункуев Алдар Аюрович, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3. Органическая химия и 1.4.16. Медицинская химия (химические науки).

Диссертация Мункуева А.А. содержит решение задач, имеющие существенное значение для органической и медицинской химии – синтез комбинаторной библиотеки новых адамантановых производных, содержащих центральный триазольный блок, монотерпеновые фрагменты, которые перспективны для лечения нейродегенеративных и онкологических заболеваний.

Настоящий отзыв обсужден и утвержден в он-лайн режиме на общеплановом семинаре Уфимского института химии УФИЦ РАН (протокол № 2 от 17 мая 2024 г.), присутствовало 30 человек (категории научный персонал)

Файзуллина Лилия Халитовна,
д-р хим. наук (1.4.3– Органическая химия), и.о. заведующего лабораторией фармакофорных циклических систем Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН
E-mail: sinvmet@anrb.ru;
тел.: 89603841814

Я, Файзуллина Лилия Халитовна, 
согласна на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 24.1.192.02, и их дальнейшую обработку.

«20» мая 2024 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук/ УФИХ УФИЦ РАН

Почтовый адрес: РФ, г. Уфа, проспект Октября, д.71

Телефон: +7(347)235-55-60

Адрес электронной почты: chemorg@anrb.ru.

E-mail: presidium@ufaras.ru

Сайт: www.ufaras.ru

Подпись Файзуллиной Л.Х. заверяю:
Главный ученый секретарь УФИЦ РАН
канд. эконом. наук
Р.Х. Фаттахова



«20» мая 2024 г.