

ОТЗЫВ

по автореферату диссертации Дрокина Романа Александровича «4-Гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]-триазины: синтез и биологическая активность», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности

1.4.3. Органическая химия

Диссертационное исследование выполнено на актуальную тему, напрямую отвечающую глобальным вызовам современности, таким как неконтролируемое распространение пандемически опасных вирусных инфекций, таких как возбудители тяжелых форм гриппа и COVID-19. Течение этих и подобных им заболеваний вирусного патогенеза провоцирует возникновение в организме хозяина инфекций бактериологической природы, течение которых осложняется наличием хронических заболеваний, таких как диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, ослабление иммунного статуса и других. Отсюда современная тенденция к разработке лекарственных средств мультитаргетного действия. Констатирую, что соискатель ученой степени сделал весьма важный шаг, положив в основу такого поиска современный и, безусловно, эффективный подход, который заключается в распознавании структур молекул потенциальных активных ингредиентов среди 1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов молекулярный докинг, выполненный в форматах «Structure-base design» и «Ligand-base design». Для виртуальных экспериментов *in silico* использованы современные методологии компьютерного моделирования с применением методологии (SMDDs) и пакета программ Schrodinger Suite. Этот выбор абсолютно верен, так как является достойной альтернативой тотальному скринингу, неэффективность которого доказана давно. Научная новизна и теоретическая значимость диссертации определяется фактами успешного распознавания структур молекул соединений, принадлежащих к упомянутому выше ряду аннелированных гетероциклических ансамблей. Практическая значимость состоит в разработке эффективных и пригодных к масштабированию методов синтеза 3-нитро-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, 3-циано-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, 3-этоксикарбонил-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов, 3-нитро-4-алкил-4-гидрокси-1,4-дигидроазоло[5,1-с][1,2,4]триазинов. Среди данной выборки «гибридных» гетероциклических систем, распознаны соединения-лидеры с выраженной активностью по отношению к вирусам Коксаки В3 и гриппа А Н1N1, а также, что очень важно, соединения с мультитаргентным действием.

Замечания:

1. В автореферате нет данных, раскрывающих алгоритмы ретросинтетического анализа, которые соискатель степени применял де-факто для разработки стратегии синтеза целевых соединений. Вместе с тем отдельные термины, указывающие на применение соискателем этой методологии встречаются как в тексте, так и в заключении №4, с традиционной ошибкой. Не первый раз, давая отзывы на авторефераты кандидатских диссертаций, обращаю внимание на терминологическую и смысловую ошибку в определении понятия «синтон». Не вполне уместно для соискателя ученой степени кандидата химических наук путать два определения из словаря терминов ретросинтетического анализа: «синтон», и «синтетический эквивалент» [Смит В.А., Дильман А.Д. *Основы современного органического синтеза*. Издание 5-е. М: Лаборатория знаний. 2020]. Например, в заключение №4 соискатель упоминает отнюдь не «синтон», а соответствующий «синтетический эквивалент» синтона – пуш-пульный енамин.

2. Пакеты «Schrodinger Suite» регулярно обновляются. Следовало указать в автореферате какая именно версия использована. Наиболее вероятно, что Schrodinger Suite 2020-4.

Замечания не **отражаются** на оценке автореферата. Полагаю, что представленная к защите диссертация имеет заверченный характер, выполнена на актуальную тему, обладает необходимыми элементами научной новизны, теоретической и практической значимости.

Результаты диссертационного исследования прошли широкую апробацию и представлены в форме постерных и устных докладов на Всероссийских и международных конференциях: I Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (Екатеринбург, 2017), 3rd Russian Conference on Medicinal Chemistry (Казань, 2017), V Всероссийская конференция с международным участием по органической химии (Владикавказ, 2018), "Актуальные проблемы органической химии" (Новосибирск-Шерегеш, 2018), 4-я российская конференция по медицинской химии с международным участием (Екатеринбург 2019), Марковниковский конгресс по органической химии MC150 (Москва-Казань, 2019), «Химия нитросоединений и родственных азот-кислородных

систем (АКС-2019)» (Москва 2019), Актуальные вопросы органической химии и биотехнологии (Екатеринбург, 2020), Первая школа по медицинской химии MedChemSchool-2021 (Новосибирск, 2021). Опубликовано 8 тезисов докладов, представленных на вышеперечисленных научных форумах.

По теме диссертации опубликованы 7 научных статей в изданиях, индексируемых WoS & Scopus, рекомендованных ВАК РФ и определенных Аттестационным Советом УрФУ. Автореферат оформлен в соответствии с принятыми правилами и удовлетворяет требованиям.

Заключение

Таким образом, диссертация Дрокина Романа Александровича «4-Гидрокси-1,4-дигидроазоло[5.1-с][1,2,4]-триазины: синтез и биологическая активность» **полностью соответствует** специальности, по которой она представлена к защите: **1.4.3. Органическая химия**. Материал диссертации «4-Гидрокси-1,4-дигидроазоло[5.1-с][1,2,4]-триазины: синтез и биологическая активность» по новизне, практической значимости, достоверности результатов и обоснованности выводов (заключений) - соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-11 «Положения о присуждении ученых степеней в УрФУ», а ее автор – Дрокин Роман Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия.

Я, Островский Владимир Аронович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета УрФУ 14.03.09 и их дальнейшую обработку.

Профессор, доктор химических наук В.В. Владимир Аронович Островский (Специальность 05.17.07 – химическая технология топлив и высокоэнергетических веществ).

Почтовый адрес: Санкт-Петербург, 190013, Московский просп., 26; тел.: +7 921 953 0789; e-mail: va_ostrovskii@mail.ru.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Должность: профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота;
Ученое звание: профессор.

Подпись Островский
Владимир
Начальник отдела



Иванов