

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Дарвиш Футун на тему:
«Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. - Органическая химия

Тема диссертации посвящена актуальной теме исследования ингибиторов АМФ-киназ. В настоящее время доказано, что АМФ-киназа (АМФК) является ключевым регулятором энергетического гомеостаза клетки. Селективные ингибиторы АМФК могут регулировать большое количество метаболических процессов в организме, в том числе иметь направленный противоопухолевый эффект. Данное направление имеет все большее практическое значение, однако на данный момент известны лишь три ингибитора АМФК: дорсоморфин, SBI-0206965 и BAY-3827, каждый из которых имеет свои недостатки, ограничивающие их использование в исследовательских и терапевтических целях. Что делает разработку новых ингибиторов АМФК крайне актуальной.

В работе предложена оригинальная и элегантная схема синтеза 11 аналогов дорсоморфина с применением конвергентной стратегии. Также для этого были использованы современные подходы на основе реакций Мицунобу и Сузуки-Мияура. Изучена зависимость «структура - активность» для полученных соединений по АТФ-связывающему сайту, на основе чего была создана виртуальная сфокусированная библиотека аналогов доксоморфина. Кроме того, все синтезированные соединения были протестированы в эксперименте *in vitro* с использованием рекомбинантного трехсубъединичного комплекса АМФК и SAMS-пептида, являющегося синтетическим субстратом АМФК, что показало их потенциальную биологическую активность.

Результаты работы апробированы на научных мероприятиях российского и международного уровня, опубликованы в 2 статьях в журналах из перечня ВАК и индексируемых в базах данных Scopus и Web of Science, а также в 7 тезисах докладов на конференциях 2022–2024 года.

В качестве замечания отметим, что автор не приводит на схемах реакций условия проведения синтеза: вспомогательные реагенты, растворители, температуру и продолжительность реакций, что сильно бы упростило восприятие материала.

В целом, по актуальности темы, научной новизне и практической значимости полученных результатов работа соответствует требованиям ВАК к кандидатским диссертациям по специальности 1.4.3 – органическая химия, а ее автор Дарвиш Футун достойна присуждения ей искомой ученой степени.

И.о. Зав. лаборатории радиохимии

ФГБУН Институт мозга человека

им. Н.П. Бехтеревой РАН, к.х.н.

Подпись Редовой О.В.
Заместитель директора по управлению
персоналом ИМЧ РАН
16.05.25 Баркалова О.Н.Баркалова



Фёдорова Ольга Сталлитовна

16.05.2025 г.