



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-
исследовательский институт органической
химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18
E-mail: dir@gosniiocht.ru
ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457
ИНН/КПП 7720074697/772001001

22.11.2024 № 3469
На № _____ от _____

Председателю диссертационного совета
Д 24.1.092.01 на базе ФГБУН
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН,
академику РАН
М.П. Егорову

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» выражает согласие выступить в качестве ведущей организации по диссертации Галочкина Антона Андреевича на тему «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-d]имидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованиями и направлен в диссертационный совет в установленное время.

Приложение: сведения о ведущей организации на 3 листах.

Генеральный директор
доктор химических наук, профессор

С уважением,

А.В. Куткин



Сведения о ведущей организации

по диссертационной работе Галочкина Антона Андреевича на тему «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФГУП «ГосНИИОХТ»
Ведомственная принадлежность	Министерство промышленности и торговли Российской Федерации
Почтовый индекс, адрес организации	111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 23
Веб-сайт	https://gosniiokht.ru/
Телефон	+7 495 673-75-30
Адрес электронной почты	dir@gosniiokht.ru
Наименование профильного структурного подразделения, занимающегося проблематикой диссертации	Третье научно-исследовательское управление ФГУП «ГосНИИОХТ»
Сведения о составителях отзыва из ведущей организации	Казаков Павел Васильевич, д.х.н., доцент, заместитель генерального директора по научной работе Костикова Наталья Алексеевна, к.х.н., доцент, начальник отдела
Список основных публикаций работников структурного подразделения, в котором будет готовиться отзыв, по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет	1) Получение изоцианатов в водно-щелочной среде / В.В. Рассказова, Ю.Ю. Голубева, Л.А. Сохадзе [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2024. – № 1(29). – С. 70-79. 2) Гидрирование адиподинитрилов в присутствии кобальтовых катализаторов / Г.М. Комиссарова, М.К. Смирнов, А.И. Савина [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2023. – № 3(27). – С. 54-68.

- 3) Сравнительный анализ и обоснование перспективных для промышленной реализации подходов к синтезу β -галогенстиролов из коричной кислоты / В.В. Приходько, П.А. Бова, Н.А. Костикова [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2023. – № 1(25). – С. 43-53.
- 4) Способ получения *N*-метил-4-фторфталимида с использованием фторида калия / В.А. Яковлева, М.М. Антонова, А.И. Крижановская [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2023. – № 4(28). – С. 32-43.
- 5) Синтез *N,O*-защищенных сериновых спиртов / Л.В. Сафьянова, К.А. Кутлугильдина, Д.С. Виноградов [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2023. – № 4(28). – С. 24-31.
- 6) Новый способ получения диизопропилксантогендисульфида с использованием перекиси водорода в качестве окислителя / М.М. Антонова, С.М. Кондратенко, Н.А. Костикова [и др.] // Химическая промышленность сегодня. – 2022. – № 1. – С. 26-35. – DOI 10.53884/27132854_2022_1_26.
- 7) Способ галогенирования *o*-ксилола *N*-хлор- и *N*-бромсахаринами / А.И. Крижановская, М.М. Антонова, В.А. Яковлева [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2022. – № 3(23). – С. 4-17.
- 8) Разработка способа получения изопропилового ксантогената калия, перспективного для промышленной реализации / М.М. Антонова, С.М. Кондратенко, Н.А. Костикова [и др.] // Химия и технология органических веществ. – 2021. – № 3(19). – С. 14-26. – DOI 10.54468/25876724_2021_3_14.
- 9) Методы получения фенилацетилен на основе стирола (обзор) / П.А. Бова, Н.А. Костикова, М.М. Антонова, В.В. Приходько // Химия и технология органических веществ. – 2021. – № 4(20). – С. 12-31. – DOI 10.54468/25876724_2021_4_12.
- 10) Ди(*o*-ксилил)метаны / С.В. Гореленко, Е.А. Зинина, П.В. Казаков [и др.] // Химия и



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-
исследовательский институт
органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18

E-mail: dir@gosniiocht.ru

ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457

ИНН/КПП 7720074697/772001001

05.12.2024, № 3571
На № _____ от _____

Председателю диссертационного совета
Д 24.1.092.01 на базе ФГБУН
Институт органической химии
им. Н.Д. Зелинского РАН,
академику РАН
М.П. Егорову

Глубокоуважаемый Михаил Петрович!

Федеральное государственное унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский институт органической химии
и технологии» направляет отзыв ведущей организации по диссертации
Галочкина Антона Петровича на тему «Синтез новых фармакологически
ориентированных производных имидазо[4,5-d]имидазола», представленной
на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности
1.4.3. Органическая химия.

Приложение: отзыв, экз. № 1, 2 на 7 листах, каждый.

С уважением,
Генеральный директор
доктор химических наук, профессор



А.В. Куткин



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-
исследовательский институт органической
химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18

E-mail: dir@gosniiocht.ru

ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457

ИНН/КПП 7720074697/772001001

№ _____
На № _____ от _____

«Утверждаю»
Генеральный директор
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор химических наук, профессор



А.В. Куткин

2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии» на диссертацию Галочкина Антона Андреевича на тему «Синтез новых фармакологически ориентированных производных имидазо[4,5-*d*]имидазола», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Актуальность

На протяжении многих десятилетий одной из ключевых задач органического синтеза является поиск новых способов получения гетероциклических соединений. Фармакологический потенциал многих структур хорошо изучен и фактически исчерпан, поиск новых фармакологически активных структур является важной задачей медицинской химии и зачастую сопряжен с проведением дорогостоящего скрининга огромных библиотек молекулярных структур и дальнейшей оптимизацией соединений-лидеров. Известно, что гликольурилы

(тетрагидроимидазо[4,5-*d*]имидазол-2,5(1H,3H)-дионы) обладают широким спектром биологической активности, который включает антибактериальные, ноотропные и нейротропные свойства, а гетероаналоги гликольурилов проявляют антипролиферативную и противогрибковую активности. Однако стоит отметить, что *N*-замещенные гликольурилы в значительной степени изучены с точки зрения фармакологической активности, поэтому модификация этих соединений путем введения новых фармакофорных фрагментов в их структуру может принципиально изменить свойства данных молекул, что является важным и актуальным. Учитывая хорошо известную высокую биологическую активность селенорганических соединений, препаратов с тиазолидиновыми и оксиндольными фрагментами, в диссертационной работе Галочкина А.А. разрабатывались методы получения новых производных имидазоимидазола с селеномочевинным, тиазолидиновым, селеназолидиновым и оксиндольным фрагментами на основе тиогликольурилов и их изотиоурониевых солей и изучалась биологическая активность полученных соединений.

Новизна и практическая значимость работы заключается в разработке эффективных способов получения недоступных семитио-, тиогликольурилов и неизвестных ранее тиоселено- и семиселеногликольурилов из коммерчески доступного сырья. Данные субстраты впервые использовали для построения более сложных молекулярных структур - азинов, содержащих два активных фармакофорных фрагмента имидазо[4,5-*d*]имидазола и оксиндола, а также 3,3*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолов и 3,3*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*][1,3]селеназолов. На примере азинов и их гидрохлоридов обнаружена способность изомеризоваться под действием кислот и оснований, УФ и видимого света, температуры, что говорит о выявлении нового класса молекулярных переключателей.

В рамках работы для целевых соединений проведена комплексная оценка противомикробной активности *in vitro*, цитотоксичности *in vivo* и острой токсичности *in vivo* на мышах. В ходе исследования выявлена высокая фунгицидная активность семи(тио)селеногликольурилов, сравнимая с известными противогрибковыми препаратами Флуконазолом и Амфотерецином В. Доклинические испытания целевых соединений на мышах и человеческих тканях продемонстрировали их низкую цитотоксичность.

Таким образом, синтезированные диссертантом соединения являются перспективными для дальнейших фармацевтических исследований, что явно подчеркивает практическую важность выполненной диссертационной работы.

Структура и содержание работы.

Диссертационная работа Галочкина А.А. изложена на 200 страницах машинописного текста и содержит введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы, список литературы из 231 наименования.

Во введении автор дает четкое обоснование актуальности выбранной темы, ее научной новизны и практической значимости, а также формулирует цели исследования.

В обзоре литературы диссертант обобщает известные стратегии введения фрагмента селеномочевины в гетероциклические соединения, раскрывая на большом количестве примеров их преимущества, недостатки и границы применимости. В качестве основных методов получения целевых структур подробно рассмотрены следующие подходы: 1) селенирование имидазолиевых солей в присутствии оснований, 2) замещение серы под действием неорганических селенидов в кватернизованном фрагменте тиомочевины, 3) присоединение аминов к изоселеноцианатам, 4) конденсация карбонильных соединений с селеномочевинами.

Представленный обширный материал дает исчерпывающее представление о существующих способах создания фрагмента селеномочевины в различных гетероциклических соединениях.

В экспериментальной части представлены подробные методики получения целевых соединений и их полупродуктов, проведена комплексная идентификация веществ методами ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа. Также в этой главе представлены сведения о приборах, которые использовались в процессе работы.

В обсуждении результатов полностью раскрывается суть проделанной работы, исследование представляется цельным и логически завершенным. Разработка методик синтеза целевых структур предварялась подробным изучением влияния условий реакции на примере модельных субстратов. Составы реакционных масс тщательно анализировались методом ^1H ЯМР, что позволило идентифицировать основные и побочные процессы, а хорошая теоретическая подготовка помогла аспиранту понять их химизм и на основе этого предложить условия для селективного проведения процесса.

В результате модификации известных подходов получены ранее недоступные 1-моно- (в том числе энантиомерно чистые), 1,3-, 1,4-дизамещённые, 1,3,4-триалкилзамещённые семитиогликольурилы и 1,3-дизамещённые тиогликольурилы. Наиболее примечательная с синтетической точки зрения часть работы состоит в разработке способа селенирования NaHSe изотиоурониевых солей, полученных кватернизацией семитиогликольурилов под действием CH_3I . Данная разработка открывает эффективный путь синтеза новых классов соединений – семиселеногликольурилов и тиоселеногликольурилов.

В ходе проведённых исследований синтезированы неизвестные в литературе трициклические молекулы 3,3*a*-дигидро-1*H*-имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-*b*]тиазолы и 3,3*a*-дигидро-1*H*-

имидазо[4',5':4,5]имидазо[2,1-b][1,3]селеназолы реакцией конденсации диэтилацетилендикарбоксилата с семитио-, тио-, семиселено-, тиоселеногликольурилами. Получены новые гибридные молекулы - азины, содержащие два фармакофорных фрагмента - имидазо[4,5-d]имидазольный и оксиндольный.

На заключительном этапе работы проведено масштабное исследование биологической активности семиселеногликольурилов, тиоселеногликольурилов, и гибридных молекул на их основе.

Достоверность научных результатов не вызывает сомнений. Основные результаты представлены в шести статьях в ведущих отечественных и международных журналах и апробированы на всероссийских и международных конференциях. Автореферат в полной мере отражает результаты и выводы диссертационной работы.

Замечания по диссертационной работе

По диссертационной работе и автореферату есть замечания и пожелания:

по оформлению

1) во введении к обсуждению результатов для большей наглядности полезно привести структурные формулы конечных целевых молекул;

2) на некоторых рисунках плохо видна ковалентная химическая связь NH-R₁;

3) на схеме 9 (стр. 72) нарисованы два одинаковых соединения **8m'** и **8m''** вместо двух диастереомеров;

по содержанию

1) не совсем понятна логика рассуждения при оптимизации реакции конденсации ДМИТ **9** с этилмочевинной в части варьирования температуры проведения процесса – это ключевой фактор для обеспечения селективности процесса;

2) в обсуждении таблицы 3 (стр. 70) достаточно мало объяснений. Непонятно, по какой причине резко замедляется скорость процесса в метаноле через 2 часа кипячения и связано ли это с протеканием побочных реакций? Кроме того, не прокомментировано влияние рН среды на ход реакции (стр. 70);

3) чем обусловлен низкий выход семиселеногликольурилы **23a** (стр 87, таблица 4, строка 1), от каких побочных соединений очищают целевой продукт ?

4) обсуждение можно дополнить теоретическим объяснением исключительной региоспецифичности реакции соединения **5b** и этилового эфира ацетилендикарбоновой кислоты; в этом же превращении совершенно не прояснен вопрос отсутствия образования *транс*-изомера (стр 97).

Указанные замечания не затрагивают основных выводов и итогов работы и не снижают общее положительное впечатление от диссертации.

Исследование Галочкина А.А. представляет собой логически завершённую научную работу, которая нашла практическое применение в разработке противогрибковых препаратов. Диссертация Галочкина А.А. является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке новых методов функционализации имидазо[4,5-*d*]имидазолов, позволяющих получить обширные библиотеки соединений, обладающих биологической активностью, имеющей значение для развития химии имидазо[4,5-*d*]имидазолов.

Полученные А.А. Галочкиным научные результаты имеют высокую значимость для дальнейших перспективных исследований в области химии гетероциклических соединений и медицинской химии и могут быть использованы в учебном и научном процессе в высших учебных заведениях.

Диссертационная работа по новизне, практической значимости и обоснованности выводов соответствует всем критериям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (утвержденным постановлением Правительства

РФ № 842 от 24 сентября 2013 года), а ее автор Галочкин Антон Андреевич заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Отзыв обсужден и утвержден на секции № 1 Ученого совета ФГУП «ГосНИИОХТ», протокол № 2 от 27 ноября 2024.

27 ноября 2024 г.

Доктор химических наук,
доцент, заместитель генерального
директора по научной работе
ФГУП «ГосНИИОХТ»

Казиков Павел Васильевич

Кандидат химических наук,
доцент, начальник отдела

Костикова Наталья Алексеевна

Почтовый адрес: 111024, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 23
Тел.: +7 495 673-75-30
Почта: dir@gosniokht.ru