

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Медведевой Натальи Розыевны
**«Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo*
противовирусного препарата "Триазавирин"»**, представленной на соискание ученой
степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Медведевой Натальи Розыевны выполнена в рамках проблемы исследования реакционной способности нового отечественного противовирусного препарата "Триазавирин" с целью моделирования возможных превращений препарата в организме и выявления приоритетных направлений его метаболизма.

Очевидно, что значительное место в структуре инфекционной заболеваемости приходится на вирусные инфекции, имеющие тенденцию к постоянному росту. Кроме того, большое число возбудителей вирусных инфекций и непродолжительность постинфекционного иммунитета предопределяют возможность развития вирусных инфекций с высокой периодичностью. В связи с этим исключительно важной задачей являются исследования, связанные с изучением механизма действия и с разработкой аналогов таких стратегически значимых лекарственных препаратов, как "Триазавирин", что соответствует принятой Правительством РФ программе развития фармацевтической и медицинской промышленности. Это однозначно определяет актуальность и практическую значимость диссертационной работы Медведевой Н.Р.

Изначально, автором вполне конкретно сформулирована концепция возможных превращений «Триазавирин» в организме и предложен план структурных модификаций молекулы препарата. Так, в ходе исследования, синтезирован ряд новых структурных аналогов 2-метилтио-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она имеющих в составе азольной части молекулы различные алкилсульфанильные группировки; разработан метод синтеза фторированных аналогов "Триазавирин". Изучены возможности окисления, введения защитных групп посредством реакций N⁴-алкилирования, а также процессы, связанные с замещением нитрогруппы и сульфонильного фрагмента. Для большинства синтезированных соединений проведено исследование их активности в отношении возбудителей различных вирусных инфекций и, как следствие, на основании полученных результатов автором осуществлен анализ взаимосвязи структура-противовирусная активность.

В целом, можно констатировать, что усилия диссертанта увенчались достижением ярких и перспективных в отношении дальнейшего развития результатов, что

квалифицирует диссертационную работу Медведевой Н.Р. как весомый вклад в развитие тонкого органического синтеза и медицинской химии.

В ходе прочтения автореферата возникли следующие вопросы и замечания:

1. В начале работы автор свидетельствует о разработке альтернативного метода синтеза производных "Триазавирин", заключающемся в получении динатриевой соли 2-меркапто-6-нитро-1,2,4-триазоло[5,1-с][1,2,4]триазин-7-она и дальнейшем ее алкилировании. Однако в автореферате отсутствуют данные о выходах целевых продуктов, что затрудняет проведение сравнительной оценки предложенного метода.

2. При изучении реакций замещения нитрогруппы наблюдается существенное отличие в реакционной способности нитроазолоазинового субстрата в отношении S- и N-центрированных нуклеофилов. Имеются ли у автора предположения о механизме наблюдаемых превращений?

Судя по автореферату, диссертационная работа выполнена на хорошем уровне с привлечением современных теоретических представлений органической химии, умелого использования спектральных методов исследования, что позволяет убедительно интерпретировать полученные результаты. Основные материалы диссертации нашли полное отражение в соответствующих публикациях. По актуальности, новизне и достоверности полученных результатов диссертационная работа Медведевой Н.Р. «Химическое моделирование процессов возможных превращений *in vivo* противовирусного препарата "триазавирин"» полностью соответствует п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Медведева Наталья Розыевна, достойна присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия.

Научный сотрудник
лаб. гетероциклических соединений
ИОС УрО РАН, к.х.н.

Подпись Горбунова Е.Б. заверяю,
Ученый секретарь ИОС УрО РАН, к.х.н.

Горбунов
Евгений
Борисович

Красникова О.В.

Почтовый адрес: 620990, Российская Федерация, г. Екатеринбург, ул. С.Ковалевской, 22 /
Академическая, 20
Тел.: +7(343) 3623058
e-mail.: nitro@ios.uran.ru

Наименование организации: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской
академии наук