

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.192.02 НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ НОВОСИБИРСКОГО ИНСТИТУТА
ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО
ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 06 декабря 2024 № 26

О присуждении Филимонову Александру Сергеевичу, гражданину РФ, учёной степени кандидата химических наук. Диссертация «Дизайн и синтез производных усниновой кислоты в качестве ингибиторов тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2, ферментов репарации ДНК человека», по специальностям 1.4.3 – Органическая химия и 1.4.16 – Медицинская химия принята к защите 3 октября 2024 года (протокол заседания №22) диссертационным советом 24.1.192.02 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН), 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9, Приказ № 2128 от 27 ноября 2023 года.

Соискатель Филимонов Александр Сергеевич работает в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН) в Лаборатории физиологически активных веществ в должности лаборанта с июня 2016 г. по декабрь 2018 г.; позже в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений в должности младшего научного сотрудника с декабря 2018 г. по настоящее время.

В июне 2018 года Филимонов А.С. окончил Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук по специальности 04.03.01 «Химия» (Кафедра органической химии, бакалавриат). В июне 2020 года соискатель окончил Новосибирский государственный университет,

Факультет естественных наук по специальности 04.04.01 «Химия» (Кафедра органической химии, магистратура). С августа 2020 года по июнь 2024 года Филимонов А.С. обучался в аспирантуре ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук по направлению 04.06.01 Химические науки (специальность 1.4.3 органическая химия, приказ о зачислении в аспирантуру № 22-асп от «21» августа 2020 года).

Экзамен по специальности (органическая химия) сдан 28 марта 2024 г. с оценкой «хорошо», по специальности (медицинская химия) – 27 июня 2024 г. с оценкой «отлично», по истории и философии науки (химические науки) – 11 июня 2021 г. с оценкой «отлично», по иностранному языку (английский) – 17 июня 2021 г. с оценкой «отлично».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Научный руководитель: Лузина Ольга Анатольевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Официальные оппоненты:

1. Катаев Владимир Евгеньевич, доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник Лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института органической и физической химии им. А.Е. Арбузова – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр «Казанский научный центр Российской академии наук (ИОФХ им. А.Е. Арбузова - обособленное структурное подразделение ФИЦ КазНЦ РАН).

2. Платонова Яна Борисовна, кандидат химических наук, научный сотрудник Лаборатории катализа и газовой электрохимии, Московского Государственного Университета имени М.В. Ломоносова (МГУ имени М.В. Ломоносова).

дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация: Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН), г. Уфа [заключение составлено старшим научным сотрудником группы медицинской химии, к.х.н. по специальности 1.4.3 Органическая химия, Третьяковой Еленой Валерьевной], в своем положительном заключении указала, что диссертационная работа представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, которая содержит решение актуальной задачи разработки оригинальных синтетических подходов к синтезу новых классов производных усниновой кислоты в качестве актуальных ингибиторов TDP1 и TDP2.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основывается на следующем. Официальные оппоненты – специалисты в области органической химии и медицинской химии, а также эксперты в области химии природных соединений. В ведущей организации проводятся исследования в области синтетической органической химии и модификации природных соединений в фармакологически активные агенты.

Соискатель имеет 8 научные статьи, опубликованных по теме диссертации, которые включены в перечень международных рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций; 17 тезисов докладов опубликовано в материалах международных и российских конференций. Авторский вклад соискателя в работу заключается в непосредственном участии в анализе известных литературных данных, планировании исследования, синтезе и очистке получаемых соединений, интерпретации полученных результатов и подготовке материала к публикации.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. A.S. Filimonov, A.A. Chepanova, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, O.D. Zakharova, E.S. Ilina, N.S. Dyrkheeva, M.S. Kuprushkin, A.V. Kolotaev, D.S. Khachatryan, J. Patel, I.K. H. Leung, R. Chand, D.M. Ayine-Tora, J. Reynisson, K.P. Volcho, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. New hydrazinothiazole derivatives of usnic acid as potent TDP1 inhibitors // *Molecules* – 2019. V. 24. – N 20. – Article ID 3711.
2. O. Luzina, A. Filimonov, A. Zakharenko, A. Chepanova, O. Zakharova, E. Ilina, N. Dyrkheeva, G. Likhatskaya, N. Salakhutdinov, O. Lavrik. Usnic acid conjugates with monoterpenoids as potent Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors // *J. Nat. Prod.* – 2020. – V. 83. – N 8. – P. 2320–2329.
3. N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, K.A. Orlova, I.A. Chernyshova, T.E. Kornienko, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, R.O. Anarbaev, K.N. Naumenko, K.V. Klabenkova, E.A. Burakova, D.A. Stetsenko, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. New hybrid compounds combining fragments of usnic acid and thioether are inhibitors of human enzymes TDP1, TDP2 and PARP1 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – V. 22. – N 21. – Article ID 11336.
4. N.S. Dyrkheeva, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, A.L. Zakharenko, E.S. Ilina, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, J. Reynisson, K.P. Volcho, S.M. Zakian, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. New hybrid compounds combining fragments of usnic acid and monoterpenoids for effective Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibition // *Biomolecules.* – 2021. – V 11. – N 7. – Article ID 973.
5. А.С. Филимонов, А.А. Чепанова, М.А. Михайлова, О.А. Лузина, А.Л. Захаренко, Н.Ф. Салахутдинов, О.И. Лаврик. Синтез новых производных усниновой кислоты и изучение их ингибирующей активности в отношении тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2 // *Химия в интересах устойчивого развития.* – 2023. – N 6. – С. 718-727.
6. A.L. Zakharenko, N.S. Dyrkheeva, O.A. Luzina, A.S. Filimonov, E.S. Mozhaitsev, A.A. Malakhova, S.P. Medvedev, S.M. Zakian, N.F.

Salakhutdinov, O.I. Lavrik. Usnic acid derivatives inhibit DNA repair enzymes tyrosyl-DNA phosphodiesterases 1 and 2 and act as potential anticancer agents // Genes – 2023. – V. 14. – N 10. – Article ID 1931.

7. A. Filimonov, O. Luzina, Yu. Gatilov, N. Salakhutdinov. Regioselectivity amination of usnic acid by ammonia in water // Molbank – 2023. – (2). – M1618.
8. T.E. Kornienko, A.A. Chepanova, A.L. Zakharenko, A.S. Filimonov, O.A. Luzina, N.S. Dyrkheeva, V.P. Nikolin, N.A. Popova, N.F. Salakhutdinov, O.I. Lavrik. Enhancement of the antitumor and antimetastatic effect of topotecan and normalization of blood counts in mice with Lewis carcinoma by TDP1 Inhibitors - new usnic acid derivatives // Int. J. Mol. Sci. – 2024. – V. 25. – N 2. – Article ID 1210.

На автореферат диссертации поступило 4 положительных отзыва с высокой оценкой работы:

1. Отзыв старшего научного сотрудника научно-образовательного центра фармацевтики Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (КФУ), к.х.н. Штырлина Никиты Валерьевича;
2. Отзыв заведующего кафедрой «Органическая химия» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный технический университет» (ВолгТУ), д.х.н., доцента Бурмистрова Владимира Владимировича;
3. Отзыв профессора кафедры биологии, химии и методики обучения Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Красноярский государственный педагогический университет им. В.П. Астафьева» (КГПУ имени В.П. Астафьева), профессора, д.х.н. Горностаева Леонида Михайловича и доцента кафедры биологии, химии и методики обучения КГПУ имени В.П. Астафьева, к.х.н. Фоминых Ольги Игоревны;
4. Отзыв генерального директора АО «Научно-производственный центр

«Фитохимия», лауреата Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, заслуженного деятеля Республики Казахстан, академика Национальной академии наук Республики Казахстан, д.х.н., профессора Адекенова Сергазы Мынжасаровича

5. Отзыв старшего научного сотрудника Лаборатории дизайна и синтеза биологически активных соединений Института Молекулярной Биологии им. В.А. Энгельгардта РАН, к.х.н. Дреничева Михаила Сергеевича

Диссертационный совет отмечает, что в результате выполнения диссертационного исследования соискателем был синтезирован ряд тиазолов на основе усниновой кислоты, содержащих амидный или карбамидный заместитель в тиазольном кольце. Показано, что такого типа соединения являются менее эффективными ингибиторами по сравнению с аналогами с гидразоновым заместителем. Расширен ряд гидразонотиазолов на основе усниновой кислоты. Обнаружены эффективные ингибиторы TDP1, действующие в наномолярном диапазоне концентраций полуингибирования и обладающие низкой цитотоксичностью.

Исходя из монотерпеновых аминов был синтезирован ряд новых енаминов на основе усниновой кислоты. Показано, что полученные соединения проявляют ингибирующую TDP1 активность в субмикромолярном диапазоне концентраций, что сопоставимо с активностью известного соединения лидера в данном классе веществ. Показано, что ингибирующая активность данного типа производных несущественно зависит от структуры терпенового заместителя.

В рамках выполненного исследования диссертант впервые разработал подход к синтезу производных усниновой кислоты, содержащих енаминую в положении C1. Показано, что региоселективность аминирования зависит как от условий проведения реакции, таких как температура, количество аммиака и используемый растворитель, так и строения производных усниновой кислоты.

Предложен дизайн и осуществлён синтез нового класса производных усниновой кислоты, модифицированных как по кольцу А (гидразонотиазольный заместитель), так и по кольцу С (с формированием енаминового или

аннелированного пиразольного фрагментов). Показано, что введение объемного заместителя в кольцо С гидразонотиазолов на основе усниновой кислоты способствует снижению ингибирующего действия в отношении TDP1, а также значительному снижению цитотоксичности получаемых соединений.

Предложен дизайн и осуществлён синтез дуальных ингибиторов TDP1 и TDP2 на основе усниновой кислоты. Обнаружены соединения, проявляющие, наряду с высокой активностью против TDP1, активность в отношении TDP2 в низком микромолярном диапазоне концентраций полуингибирования. Выявлено, что активность в отношении TDP2 зависит как от структуры заместителей, так и от конфигурации стереоцентра дибензофуранового остова усниновой кислоты.

Для экспериментальной работы диссертантом использованы современное сертифицированное оборудование и физико-химические методы исследования, приведены полные спектральные и аналитические характеристики исследуемых веществ, а полученные результаты находятся в согласии с существующими теоретическими представлениями.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в высокорейтинговых научных журналах, а также апробацией на международных и российских конференциях.

Соискателем внесен существенный вклад в формирование общего направления работы, осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение экспериментов, связанных с синтезом приведённых в работе соединений, проведен анализ зависимости биологической активности от структуры полученных соединений.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается последовательным изложением материала и взаимосвязью выводов с поставленными задачами.

На заседании 06.12.2024 диссертационный совет принял решение присудить Филимонову Александру Сергеевичу ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, участвовавших в заседании, из них 10 докторов наук по специальности «1.4.3 – Органическая химия» и 5 докторов наук по специальности «1.4.16 – Медицинская химия» из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени 21 человек, против присуждения учёной степени 0, недействительных бюллетеней 0.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор РАН

Ученый секретарь диссертационного совета
к.х.н.

06.12.2024



Волчо К.П.

Патрушев С.С.