

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета Д 003.049.01
на базе ФГБУН Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения Российской академии наук

г. Новосибирск

29 ноября 2019 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

младшим научным сотрудником Лаборатории направленных трансформаций природных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук Курановым Сергеем Олеговичем на тему: «Синтез ингибиторов дипептидилпептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 — органическая химия.

Научный руководитель: д.х.н., Лузина Ольга Анатольевна

Официальные оппоненты:

Казакова Оксана Борисовна, РФ, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУН Уфимский институт химии РАН

Приходько Сергей Александрович, РФ, кандидат химических наук, старший научный сотрудник ФИЦ Институт катализа им. Г.К. Борескова

Ведущая организация: ФГАОУ ВПО Южный федеральный университет

На заседании присутствовали 16 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1.	Григорьев Игорь Алексеевич	д.х.н., Председатель	02.00.03
2.	Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3.	Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Ученый секретарь	02.00.03
4.	Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
5.	Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
6.	Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
7.	Горностаев Леонид Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8.	Салахутдинов Нариман Фаридович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9.	Третьяков Евгений Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
10.	Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11.	Фисюк Александр Семенович	д.х.н., Член совета	02.00.03
12.	Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
13.	Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
14.	Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
15.	Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
16.	Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Кворум у нас хороший, шестнадцать человек при необходимых пятнадцати. Так что мы можем начать нашу работу. И слово ученому секретарю.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Доброе утро, уважаемые коллеги. В диссертационный совет поступило заявление с просьбой принять диссертацию к защите от Куранова Сергея Олеговича. Заявление подано шестого сентября 2019 года. В деле диссертанта находятся все необходимые документы, а именно: это самое заявление, копия диплома специалиста, в котором указывается, что Сергей Олегович закончил Омский Государственный Университет по специальности "химия" с отличием, справка об обучении в аспирантуре Новосибирского института органической химии, список научных трудов соискателя, заверенный ученым секретарем нашего института, заключение организации, в которой выполнялась эта диссертация, это Новосибирский институт органической химии. Находится отзыв научного руководителя, отзыв официальных оппонентов, это доктор химических наук, профессор Казакова Оксана Борисовна и кандидат химических наук Сергей Александрович Приходько из института Катализа. Также находится в деле диссертанта отзыв ведущей организации, это Южный Федеральный университет, Научно-исследовательский институт физической и органической химии и четыре отзыва на автореферат. Все необходимые документы для рассмотрения диссертации находятся в деле.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Вопросы какие-то появились? Нет, все ясно. Так что можем приступить к защите, пожалуйста, 20 минут для доклада.

Куранов С.О.:

Здравствуйте, уважаемые коллеги. В настоящее время во всем мире остро стоит проблема сахарного диабета. По данным Всемирной Организации Здравоохранения более 422 миллионов случаев было зафиксировано на 2015 год. При этом более девяносто процентов случаев - это сахарный диабет второго типа, который ассоциируется с инсулинрезистентностью. Основным симптомом при сахарном диабете второго типа является гипергликемия, то есть высокое содержание глюкозы в крови, что приводит к осложнениям и заболеваниям сердца, сосудов, печени и нервной системы. Поскольку эффективного лечения до сих пор не найдено, поиск новых гипогликемических агентов является актуальной задачей. Целью работы являлся синтез соединений, обладающих гипогликемической активностью. Нами был выбран следующий план для выполнения

данной работы. Это анализ литературы, выбор биологических мишеней, анализ структуры действующих на эти мишени веществ, разработка подходов к синтезу новых агентов и их синтез, анализ данных о биологической активности, поиск соединения лидера и модификация соединения лидера.

В настоящее время известно достаточно много мишеней, воздействуя на которые можно производить терапию сахарного диабета второго типа. Нами были выбраны две - это дипептидилпептидаза-4, ингибиторы которой применяются в клинической практике с 2006 года, а также агонисты рецептора на свободные жирные кислоты FFA1, которые только рассматриваются в качестве перспективных гипогликемических агентов. Ингибиторы ДПП-4 действуют следующим образом: после приема пищи в организме вырабатываются инкретины, например, глюкагонподобный пептид-1, который приводит к увеличению секреции инсулина и подавлению секреции глюкагона. Однако время его жизни крайне мало, поскольку он разрушается дипептидилпептидазой-4, которая переводит его в неактивную форму. Таким образом, ингибиторы ДПП-4, ингибируя данный фермент, позволяют дольше инкретинам проявлять полезные свойства. На слайде представлены коммерчески доступные, одобренные для применения в терапии диабета, ингибиторы ДПП-4, также называемые глиптинами. Существуют сустратподобные ингибиторы, в структуре которых присутствует цианопирролидиновый фрагмент и несубстратподобные, в которых за связывание с тем же сайтом-связывания отвечает другой фрагмент, в данном случае трифторфенильный.

Также существуют природные соединения, которые обладают ингибирующими ДПП-4 свойствами. Например, на слайде представлен резвератрол, активность которого *in vitro* превышает активность практически всех существующих и представленных на слайде коммерчески доступных ингибиторов. Однако, данное соединение действует не селективно, проявляя также другие спектры активности.

При анализе структуры субстратподобных ингибиторов можно заметить то, что они состоят из трех частей. Это ранее упомянутый цианопирролидиновый фрагмент, отвечающий за связывание с ферментом, объемный адамантановый заместитель и аминокислотный линкер, связывающий два этих фрагмента. Нами было сделано предположение, что, если заменить объемный адамантановый фрагмент на фрагмент объемного природного соединения, это позволит получить также эффективные гипогликемические агенты. В другой части нашей работы было предложено совместить структуру резвератрола, который проявляет очень хорошую активность, но действует не селективно, с селективными фармакофорными группами ингибиторов ДПП-4, а именно

цианопирролидиновым фрагментом и трифторфенильным. Были поставлены следующие задачи: Синтез производных цианопирролида с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментом, синтез серии цианопирролидинамидов гетарилпропеновых кислот и синтез серии замещенных гетарилтрифторфенилэтиленов. Также нужно было проанализировать данные о биологической активности полученных соединений.

Для решения первой задачи, нам было предложено использовать следующую схему синтеза. В качестве исходных соединений выбрали коммерчески доступный L-пролин, цитизины и борнанный амин, который может быть получен из камфоры. Хлорацетилцианопирролидинхлорид был получен по литературным методикам из L-пролина. Также из плюс и минус камфоры нами была получена серия замещенных борнанных аминов. В данном случае нам было очень важно найти методики, позволяющие получить амины в виде индивидуального изомера, что нам и удалось сделать.

Далее полученные амины, а также замещенные цитизины, предоставленные нам сотрудником Уфимского Института химии Цыпышевой Инной Петровной вводили в реакцию с хлорацетилцианопирролидином. Реакцию проводили в хлористом метиле в присутствии карбоната калия. В результате была получена серия ранее не описанных в литературе производных цианопирролидина с борнанным остовом и с цитизиновым.

Для решения второй задачи нами было предложено использовать конденсацию ароматических и гетероароматических альфа-бета-ненасыщенных кислот, которые могут быть получены из соответствующих альдегидов и цианопирролидина, который может быть получен из ранее использованного пролина.

Цианопирролидин был получен в виде тозилатной соли из L-пролина по литературным методикам.

Для получения кислот мы проводили реакцию соответствующих альдегидов с малоновой кислотой. Нами было использовано две литературные методики: первая заключалась в кипячении их смеси в толуоле в присутствии пиперидина и триэтиламина, другая же заключалась в нагревании смеси до 65 градусов в пиридине в присутствии пиперидина.

Полученные кислоты вводили в реакцию с тозилатом цианопирролидина. В качестве конденсирующего агента использовали HBTU в присутствии триэтиламина, в качестве растворителя использовали ДМФА. В результате была получена серия ранее не описанных в литературе амидов цианопирролидина.

При решении третьей задачи мы исходили из коммерчески доступных форм трифторфенильного фрагмента. Поскольку наиболее доступным является 2,4,5-трифторбромбензол, было предложено использовать палладий-катализируемую реакцию соответствующего бромида с различными замещенными стиrolами. Для этого из 4-гидроксibenзальдегида нами был получен винилфенол, который вводили в реакцию Хека с бромидом в присутствии ацетата палладия. Однако долгое время реакции и низкий выход мотивировали нас на то, чтобы найти альтернативный способ синтеза. Поскольку другим коммерчески доступным источником является именно альдегид, то было предложено для синтеза целевых структур использовать реакцию Хорнера-Вадсворда-Эммонса диалкилфосфоната, полученного из соответствующего трифторфенильного фрагмента, с различными ароматическими и гетероароматическими альдегидами. Для этого по литературным методикам из альдегида был получен диэтилфосфонат **40**, который вводили в реакцию с альдегидами в присутствии гидрида натрия в ТГФ при охлаждении.

В ходе данной реакции получают соединения с транс-конфигурацией двойной связи, что подтверждается константами спин-спинового взаимодействия протонов двойной связи друг на друге. Однако в случае 4-гидроксипроизводного, полученного ранее, поскольку данные протоны обладают одинаковым химическим сдвигом, мы не могли определить константу. Что наблюдалось в разных дейтерированных растворителях. Поэтому для данного соединения был проведен рентгеноструктурный анализ, который также подтвердил, что данное соединение присутствует в виде транс-изомера.

Полученные соединения были исследованы на гипогликемическую активность в тестах *in vivo* и *in vitro*. Так, первая серия цианопирролидинов, содержащих борнильный и цитизинный фрагменты, была исследована нашими коллегами из Уфимского Института Фармакологии и Генетики на способность ингибировать ДПП-4. В качестве положительного стандарта использовали вилдаглиптин. Было установлено, что цитизинные производные не проявили никакой ингибирующей активности, в то время как все борнильные производные проявили ингибирующую активность в микромолярных концентрациях.

Также полученные соединения были исследованы в лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН сотрудником нашего института Хвостовым Михаилом Владимировичем в глюкозотолерантном тесте на мышах. На слайде представлены результаты. Вещества тестировали в дозах 10 миллиграмм на килограмм. А в качестве положительного контроля также использовали вилдаглиптин. На слайде видно, что наши соединения понижают сахар в крови мышей по сравнению с тем

же показателем контрольной группы. Причем в некоторых случаях эффект сопоставим с эффектом коммерчески доступного вилдаглиптина.

Среди других исследованных соединений было найдено только два соединения - **33a**, не содержащее заместителей в фенильном кольце, а также соединение **33b**, которое содержит метоксизаместитель, которые также работают на сопоставимом с вилдаглиптином уровне.

Таким образом, нами было синтезировано три серии соединений, из которых было найдено, что четыре борнильных производных цианопирролидина работают *in vitro* и *in vivo*, и также было найдено два вещества во второй серии соединений, которые работают *in vivo*.

В качестве второй мишени нами были выбраны агонисты рецептора на свободные жирные кислоты - 1, активация которого приводит к глюкозозависимому увеличению секреции инсулина. Эндогенными лигандами данного рецептора являются средние и длинные жирные кислоты, например, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. Однако было найдено, что фенилпропановые кислоты способны мимикрировать под данные лиганды и также активировать рецептор. Например, на слайде представлены два соединения, являющиеся синтетическими агонистами данного рецептора. При анализе их структуры можно заметить то, что они состоят из трех частей: фрагмент фенилпропановой кислоты, отвечающий за связывание с ферментом, ароматический линкер и объемный спиросочлененный фрагмент. Нами было сделано предположение о том, что мы можем заменить этот фрагмент на фрагмент объемного природного соединения, что позволит нам получить эффективные агонисты данного рецептора.

Для этого была предложена следующая схема синтеза. В качестве основного скаффолда использовать бромид, который может быть получен из производного фенилпропановой кислоты, и также коммерчески доступного парадибромксилола. Из ранее синтезированной 4-гидроксифенилпропановой кислоты нами был получен метиловый эфир 4-гидроксифенилпропановой кислоты, который вводили в реакцию с парадибромксилолом. Данный синтез описан в литературе, однако заявленный выход составляет всего 21%. Основным побочным продуктом в данном случае является образование продукта дизамещения **48**, долю которого можно снизить, увеличивая избыток дибромидов в реакционной смеси. Нами была проведена серия экспериментов для поиска оптимального соотношения реагентов, и нами было показано, что использованием 4-х кратного избытка практически полностью удается подавить образование продукта дизамещения. Кроме того, нами была предложена методика рекуперации

непрореагировавшего дибромида для последующего введения его в реакцию. Полученный бромид вводили в реакцию с различными, представленными на слайде аминами в присутствии основания в ацетонитриле при кипячении. Далее полученные соединения подвергали щелочному гидролизу, и выделяли целевые соединения в виде гидрохлоридов кислот. Изначально в качестве основания нами был использован карбонат калия, однако позже нами было установлено, что при замене основания на диизопропилэтиламин мы не только сокращаем время реакции, но и также происходит увеличение выхода.

Полученные соединения были исследованы нашими коллегами из Киева на способность активировать рецептор *in vitro*. Было показано, что два соединения активируют рецептор в субмикромольных концентрациях, три соединения работают в микромольных концентрациях и производное дигидроабетиламина практически не активирует данный рецептор. Для сравнения приведены значения ранее упомянутых агонистов.

Соединения, проявившие лучшую активность, а именно производные с борнильным и цитизиновым заместителем, нашими коллегами из Киева также были исследованы в глюкозотолерантном тесте на грызунах дозозависимым образом. В данном случае представлены для каждого соединения графики, где черная линия это контроль, а различные цветные линии соответствуют разным концентрациям. В результате было обнаружено, что оба соединения способны проявлять гипогликемический эффект в диапазоне доз от 25 до 1 миллиграмма на килограмм.

Поскольку борнильное производное проявило лучшую активность и рассматривается нами в качестве соединения лидера, мы рассматривали возможные пути модификации данной структуры.

Логичным представляется замена гетероатома, связывающего терпеновый фрагмент с остальной частью молекулы. Также логичным смотрится замена борнильного остова на другие терпеновые фрагменты. Также мы рассмотрели варианты изменения структуры остальной части молекулы, например, линкера, связывающего фенилпропановую кислоту с ароматическим фрагментом.

Для достижения первой задачи, синтеза кислородсодержащих аналогов мы использовали ранее полученный бромид и вводили его в реакцию с терпеновыми спиртами: нополом, ментолом и борнеолом. Нами было показано, что при проведении реакции без растворителя в присутствии диизопропилэтиламина и иодида калия при 150 градусах получают целевые соединения с умеренными выходами.

Для достижения второй задачи, нами было предложено из ранее полученного нами бромида синтезировать скаффолд, содержащий аминогруппу, поскольку, к сожалению, не все терпеновые первичные амины достаточно устойчивы, а данная модификация позволит нам вводить в реакцию их в виде соответствующих карбонильных соединений.

Для этого из бромида был получен азид действием азид натрия, полученное соединение восстанавливали смесью цинка и хлорида аммония в присутствии ди-трет-бутилдикарбоната в этаноле. Полученный Вос-защищенный амин далее обрабатывали трифторуксусной кислотой в хлористом метиле, в результате чего выделяли целевой амин в виде трифторацетатной соли.

Полученный трифторацетат амина вводили в реакцию с перилловым альдегидом и миртенам в условиях реакции восстановительного аминирования. В качестве восстанавливающего агента использовали триацетоксиборгидрид натрия. Реакцию проводили в хлористом метиле с добавкой триэтиламина. В результате чего были получены амины с выходами в диапазоне от 50 до 70 процентов.

Таким образом, нами были разработаны эффективные методики синтеза из достаточно доступных коммерческих реагентов двух скаффолдов и широкого спектра соединений на их основе.

Однако интересно то, что при проведении реакции между данными соединениями в другой последовательности мы можем получить два новых скаффолда, содержащих терминальные альдегидную и аминометиленовую группы, но кроме того у нас изменяется положение линкера, связывающего фенилпропановую кислоту с другой частью молекулы.

Для этого 4-гидроксibenзальдегид вводили в реакцию с парадибромксилолом, что сопровождается образованием бромальдегида **58**, который далее конденсировали с диэтилмалонатом. Декарбоксилирование полученного соединения приводило к первому новому скаффолду, содержащему альдегидную группу, который при обработке иодом в присутствии водного аммиака в ТГФ образовывал нитрил. Восстановление нитрила в присутствии ди-трет-бутилдикарбоната приводило к Вос-защищенному амину, защиту с которого снимали трифторуксусной кислотой в хлористом метиле.

Скаффолд, содержащий альдегидную группу, вводили в реакцию с первичным и вторичным амином, которые мы использовали ранее, а именно с борниламином и с цитизином, поскольку именно данные соединения проявили активность. Реакцию проводили в присутствии триацетоксиборгидрида натрия в хлористом метиле в присутствии уксусной кислоты. В результате, целевые соединения получились с выходом близким к 80 процентам.

Также мы вводили в реакцию и скаффолд трифторацетат амина с перилловым альдегидом и миртенамем. Реакцию проводили в ранее подобранных условиях для аналогичного скаффолда, но содержащего необращенную оксиметиленовую группу. В результате чего были также получены два амина с выходами от 50 до 60 процентов.

Таким образом, нами были разработаны эффективные методики синтеза трех новых скаффолдов и более тридцати новых соединений на их основе.

Я зачитаю выводы:

Предложен дизайн и осуществлен синтез трех серий потенциальных ингибиторов ДПП-4: производных цианопирролидина с замещенным борнильным или цитизиновым остовом; цианопирролидинамидов (гет)арилпропеновых кислот; 1-(гет)арил-2-(2,4,5-трифторфенил)этиленов.

Показано, что соединения, сочетающие в своей структуре цианопирролидиновый фрагмент с замещенными борнильными фрагментами, обладают способностью ингибировать ДПП-4 в тестах *in vitro*, а также проявляют гипогликемическую активность в глюкозотолерантном тесте на мышах.

Разработан универсальный подход к синтезу скаффолдов на основе 3-(4-(феноксиметил)фенил)пропановой кислоты и 3-(4-(бензилокси)фенил)пропановой кислоты, содержащих в своей структуре бромометиленовый, аминометиленовый фрагменты или альдегидную группу для дальнейшей дериватизации и синтеза потенциальных агонистов рецептора FFA1.

Осуществлен синтез потенциальных агонистов рецептора FFA1 на основе метил 3-(4-(4-(бромометил)бензилокси)фенил)пропаноата, этил 3-(4-((4-формилфенокси)метил)фенил)пропаноата, этил 3-(4-((4-(аминометил)фенокси)метил)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата и метил 3-(4-(4-(аминометил)бензилокси)фенил)пропаноат 2,2,2-трифторацетата.

Показано, что соединения на основе борниламина и цитизина с 3-(4-(бензилокси)фенил)пропановой кислотой являются полными агонистами FFA1, а также проявляют гипогликемический эффект в глюкозотолерантном тесте на крысах.

Спасибо за внимание!

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Вопросы, пожалуйста!

д.х.н. В.Е. Платонов:

Вы не покажете 17 слайд? Я вас хочу спросить, вот эта схема, где **40** переходит в **36** под действием d и гидрида натрия. А каким образом? Куда девается кислород в альдегиде?

С.О. Куранов:

С вашего позволения. Это реакция Хорнера-Вадсворда-Эммонса, которая является аналогом реакции Виттига. В ней используется не трифенилфосфин, а фосфонат. В данном случае у нас происходит реакция депротонирования фосфоната, его конденсация с альдегидом, и далее у нас в виде диалкилфосфоната уходит кислород. Аналог трифенилфосфин оксида. Данная реакция более удобна потому, что в данном случае нет необходимости очищать реакционную смесь от трифенилфосфин оксида и данный фосфонат водорастворим.

д.х.н. В.Е. Платонов:

То есть кислород к фосфору уходит?

С.О. Куранов:

Да.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Понятно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы, пожалуйста!

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Можно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Конечно, Елена Григорьевна.

д.ф.-м.н. Е.Г. Багрянская:

Я бы хотела спросить вот что. Итак, у вас получены эффекты. Однако, все-таки, они меньше чем то, что существует на данный момент... ну я имею в виду на ваших соединениях. Можете ли вы, на основании проведенных исследований сказать, можно ли будет, идя по этому пути, поэ той стратегии, что вы предложили, получить все-таки соединения, которые позволят достичь большего эффекта?

С.О. Куранов:

Тут действительно хотелось бы повторить. Действительно, это очень хороший вопрос. Как я и говорил, в моей работы было две части. Первая была посвящена синтезу соединений на уже достаточно давно известную мишень, вторые же рассматривались в качестве перспективных. В случае первой серии, а именно ингибиторов ДПП-4, да, наши соединения работают in vitro и in vivo может быть немножко хуже, и данные результаты, наверное, не позволяют говорить о перспективах дальнейшей разработки данной темы.

Это, в частности, и подвигло нас к поиску других мишеней. Если же говорить об агонистах рецептора FFA1, то стоит, наверное, заметить то, что мы проводили данную работу в кооперации с группой Михаила Юрьевича Красавина, который достаточно давно занимается данной работой и, в частности, на данном слайде представлена структура **43**, синтезированная им. Они опубликовали по данной работе достаточно много статей. Ну, в районе пяти-шести и может быть даже уже больше, но при этом у них ни в одной статье не описаны данные экспериментов *in vivo*. Хотя нет, есть некоторые соединения, которые проявляют такой эффект *in vivo*, но в их случае это не работало.

Наши соединения работают *in vivo*, причем в данном случае, к сожалению, я не привел, но это есть в диссертации, контрольное вещество, которое использовали в качестве положительного агониста используется в дозе 50 или 100 миллиграммов, наши вещества работают в дозах от 1 до 25 миллиграммов. Кроме того, интересно то, что в данном случае, как можно заметить, фрагмент фенилпропановой кислоты не является в общем случае селективным и активирует множество мишеней, однако, было показано, что, допустим, в частности, введение ацетиленового фрагмента в бета-положение позволяет увеличить селективность данного фрагмента, именно в отношении этой мишени. Однако в данном случае это приводит к снижению эффективности, потому, что я, опять же, не привел данные, но они есть в работе, то, что наши соединения являются полными агонистами рецептора, то есть вызывают такой же ответ, как и эндогенные лиганды, в то время как данное соединение работает лишь как частичный агонист. Это позволяет нам рассматривать наши соединения как достаточно перспективные соединения. Кроме того, они могут также работать и на другие мишени, связанные с диабетом. И, даже если они работают не только на рецепторы на свободные жирные кислоты, а, допустим, как дуальные агонисты PPAR альфа и гамма, их также можно рассматривать. Поэтому данная работа имеет большое развитие, ее есть куда развивать и мы знаем куда ее можно развивать и, возможно, мы это дальше будем делать.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы?

д.х.н. Л.М. Горностаев:

У меня вопрос такой, как очищали большинство ваших веществ?

Куранов С.О.:

Все представленные выходы - это выходы после очистки, то есть препаративные. Большинство веществ очищалось колоночной хроматографией. В некоторых случаях мы также использовали перекристаллизацию.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

А какие загрузки были?

Куранов С.О.:

Загрузки, в основном, были 100-150 миллиграмм - средняя загрузка. Но, допустим, было когда нас попросили синтезировать по полграмма вещества, чтобы можно было провести дозозависимый тест. И данные методики позволяют легко масштабировать синтез при наработке, легко перейти от 200 миллиграммов до двух граммов, можно и даже больше без проблем менять. Сейчас я провожу наработку с граммовыми количествами, и реакция и выделение проходят точно также, как и при работе с небольшими количествами.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Обычная колоночная хроматография или высокоэффективная там под давлением?

Куранов С.О.:

Нет, обыкновенная колоночная хроматография, проводимая руками.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Другой вопрос хочу задать. На слайде 15 у вас написано, что реакция проводилась в присутствии пиридина плюс пиперидина.

Куранов С.О.:

Наверное, вот на вот этом слайде. Если я правильно понимаю, пиридин, пиперидин и два вида условий.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

Вот в чем смысл?

Куранов С.О.:

Эта конденсация включает две части. Во-первых, у нас проходит реакция малоновой кислоты с альдегидом, а далее у нас проходит декарбоксилирование с удалением одной группы CO₂. Зачем мы перешли на другую методику? В отсутствие пиридина очень плохо протекает декарбоксилирование, но при этом пиперидин, образуя продукт с альдегидом, активирует его для реакции с малоновой кислотой, то есть они выполняют каждый свою роль.

д.х.н. Л.М. Горностаев:

А с альдегидом что там? Как он активируется?

Куранов С.О.:

У нас происходит образование имина, который, как раз таки, более активен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы? Пожалуйста, Вячеслав Евдокимович.

д.х.н. В.Е. Платонов:

У меня еще один вопрос, по использованию трифторбромбензола в качестве основы для синтеза соединений. Вы не получили ожидаемого фармакологического эффекта. А нельзя ли в этой связи уменьшить количество атомов фтора в молекуле бромбензола?

Куранов С.О.:

Это еще один хороший вопрос. С вашего позволения сейчас открою слайд с ингибиторами ДПП-4 представленными у нас. Известны препараты, в которых содержится два фтора, в данном случае 2 и 4. Кроме того, существуют соединения, которые полностью алифатические и фтор у них отсутствует, т.е. абсолютно другая структура. Однако, помимо ДПП-4, следуя из названия, существуют также другие ДПП, например ДПП-8 и ДПП-9, и важно при работе с ДПП-4, чтобы ингибиторы селективно ингибировали ДПП-4 и не ингибировали другие ферменты этого семейства. И вот, было показано, что при использовании двух фторов уровень связывания практически не меняется, однако очень сильно уменьшается селективность и происходит увеличение доли активации ДПП-8. Поэтому, безусловно, можно варьировать, но с потерей специфичности. Опять же, резвератрол и кофейная кислота связываются с тем же сайтом связывания, что и представленные на слайде ингибиторы. То есть в данном случае у нас фенольный фрагмент отвечает за связывание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

В продолжение предыдущего вопроса, касательно ингибиторов ДПП-4, я еще хотел бы спросить - насколько расположение атомов фтора влияет на биологическую активность, которую вы исследуете.

Куранов С.О.:

Данная тема очень хорошо проработана и, уверен, что можно найти работы, где синтезированы все возможные комбинации атомов фтора. Тут надо исходить, во-первых, из доступности, потому, что наработка лекарств подразумевает наработки граммовые, пятидесятиграммовые, стограммовые, килограммовые количества. Мы не можем рассматривать то, что мы не можем получить в больших количествах в качестве лекарства, даже если оно работает очень хорошо. Как правило, можно пожертвовать активностью в угоду именно доступности. И опять же, известно, что работает также фрагмент без данного фтора. Другие работы, к сожалению, я не помню, но они есть, конечно же.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Можно я все-таки продолжу. То есть вы хотите сказать, что есть соединения, в которых другое расположение трех атомов фтора, которое обладает большей активностью?

Куранов С.О.:

Нет, я хочу сказать, что есть соединения, в которых два атома фтора обладают такой же активностью.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Я про трифторфенильные производные.

Куранов С.О.:

Я не могу вспомнить, к сожалению, данные, в которых был именно другой выбор. Возможно, я их встречал, но не акцентировал на этом внимание.

д.х.н. Е.В. Третьяков:

Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы?

Зам. председателя диссертационного совета – д.х.н. А.Я. Тихонов:

Можно?

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста.

Зам. председателя диссертационного совета – д.х.н. А.Я. Тихонов:

27, по-моему, слайд.

Куранов С.О.:

Вот этот вот, да?

Зам. председателя диссертационного совета – д.х.н. А.Я. Тихонов:

Вы сказали, что имеет место модификация. Я правильно понимаю, что модификация – это когда вы меняете гетероатомы, а на самом деле вы просто меняли пути синтеза. Знаете ли вы роль гетероатомов и планируете ли вы действительно замену, например, чтобы кислород стал азотом.

Куранов С.О.:

Нет, конечно. Это просто, возможно, не очень удачное слово для описания того, что мы хотели делать. Разумеется, мы не хотим синтезировать данные молекулы из вот этой молекулы. Мы просто рассматриваем это как какую-то абстрактную структуру и рассматриваем варианты, что мы в ней можем поменять. То есть, допустим, мы видим, что мы можем поменять, при этом, возможно, мы будем делать это другим путём. Возможно, термин был не очень четко сформулирован. Я это понимаю. У нас были разговоры с моим

научным руководителем по этому поводу, но, к сожалению, я оставил все так, как оно прозвучало.

д.х.н. А.С. Фисюк:

Скажите, пожалуйста, вот вы меняете, допустим, адамантильный фрагмент на природное соединение. Вы активности не достигли более высокой, а как же насчет токсичности?

Куранов С.О.:

О токсичности. Насколько я знаю, в ходе экспериментов мыши не умирают, все остаются живы и токсичность у них достаточно низкая, судя по каким-то другим наблюдениям.

Летальную дозу и другие показатели токсичности мы не определяли. Но вообще, собственно, одна из причин, почему мы работаем с природными соединениями, это то, что у организма есть возможность метаболизировать их, поэтому есть шанс ожидать, как раз таки, к вопросу о том, почему может не работать это соединение, что организм просто не способен правильно метаболизировать данный фрагмент. В то время как ту же камфору или цитизин, который в данном плане чуть похуже, он может метаболизировать, что может благоприятно сказываться на токсичности. И поэтому это, как раз таки, была одна из парадигм нашей работы, нашего исследования, - снижение токсичности путем введения фрагментов природных соединений.

д.х.н. А.С. Фисюк:

А что ж не определили?

Куранов С.О.:

Это очень долго и сложно. И нужно много вещества. Для начала нужно понять, что вещество работает, а потом уже определять токсичность.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Еще вопросы, пожалуйста!

У меня по четвертому выводу вопрос. Осуществлен синтез потенциальных агонистов. Потенциал как-то оценивался? Целый ряд соединений приведен. И если это было сделано, то появились ли какие-нибудь соображения как можно это усилить, улучшить.

Куранов С.О.:

По поводу потенциальных. Разумеется, когда мы что-то синтезируем, мы не можем утверждать на 100%, что то, что мы синтезируем сработает. Однако, все протестированные нами соединения в той или иной степени сработали. Пять сработали достаточно хорошо, одно производное сработало чуть хуже. И да, мы считаем, что

несмотря на то, что активность *in vitro* в данном случае может быть несколько меньше, чем у представленных аналогов, мы все равно считаем, что полученные результаты они очень хорошие и с ними можно работать дальше и развивать данную тему.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Вот это я и хотел услышать.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Еще появились вопросы? Спасибо. Можете присесть. Вам слово.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Я сегодня выступаю не только ученым секретарем диссовета, но и научным руководителем Сергея Олеговича. У меня, конечно, написан отзыв в каких-то словах, но я хотела сказать немножко от себя и коснуться нескольких моментов, касающихся работы с Сергеем. Он пришел к нам в лабораторию выполнять диссертационную работы 4 года назад после окончания Омского Государственного Университета на совершенно новую тему. На тот момент уже выяснилось, что Сергей, безусловно, очень умен, он не ленив, это уже немало, сами понимаете, но пока не достаточно, чтобы присудить ему степень кандидата наук. Чуть позднее оказалось, что он великолепно образован, получил замечательное образование в Омском Государственном Университете, имеет широкую химическую эрудицию, но все равно этого не достаточно, нужно было выполнить работу.

Работа, предложенная Сергеем, несколько выделялась на фоне традиционных для нашей лаборатории работ, поскольку она была одной из первых работ по направленному синтезу биологически активных соединений. В плане того, что в этой работе существовал определенный риск – будет биологическая активность или нет. Сергей был одним из первых, кто получил работу, в которой не было задела абсолютно. Она существовала только на уровне идеи, даже не были окончательно сформулированы мишени, поэтому он участвовал в написании работы, начиная с планирования работы на уровне задач полностью. И в этой связи хочу отметить еще одно его качество – упорство. Он отстаивал все свои идеи, и его идеи во многом заложены в этой работе.

Также я хочу сказать, что особенность выполнения вот этой работы была связана с тем, что, вообще, специальность органическая химия, согласно паспорту, решает две основные задачи: первая из них это – выявление реакционной способности органических соединений, изучение механизмов органических реакций, вторая же – направленный синтез веществ с полезными свойствами. Так получилось, что по роду своей деятельности я достаточно долго работала в рамках первой задачи и вот впервые работала в рамках второй задачи по направленному синтезу веществ с полезными свойствами. И я хочу вам

сказать, что мой жизненный опыт говорит о том, что это гораздо более неблагодарный труд. Можно проиллюстрировать на примере: допустим, вы получаете соединение. Если вы ставите девять неудачных опытов, десять - десятый удачный. Если в рамках первой задачи вы опираетесь на все эти десять экспериментов, они идут вам в плюс и вы обсуждаете реакционную способность и механизм. То в рамках второй задачи никого не интересуют первые ваши девять экспериментов. Они, по сути, где-то там под поверхностью океана, а присутствует только вершина айсберга. При этом, зачастую, в рамках решения этой задачи – синтеза веществ с полезными свойствами, появляется такое экспериментальные моменты, как воспроизведение литературных методик, которые вообще никого не волнуют при докладе вашей работы, но могут занять у вас два месяца трудов. При этом еще одной интересной особенностью этого направления работы является то, что при этом затрагивается очень широкий спектр реакций для ваших целей, гораздо шире, чем когда вы изучаете особенности механизма какой-то отдельной реакции.

В общем, резюмируя это, я хочу сказать, что Сергей успешно справился с этой работой, были преодолены все риски, был проделан очень большой экспериментальный труд. Более того, я считаю, что работа имеет совершенно замечательный, как говорится, итог. Получены результаты, которые не только могут развивать работу, продолжать развитие работы в этом направлении, но и расширять ее в плане поиска мультитаргетных препаратов. Подтверждена эффективность подходов, использованных в этой работе. В общем, Сергей очень успешно справился и я считаю, что приобрел необходимые умения для того, чтобы присудить ему степень кандидата химических наук. То есть на данный момент он умеет и ставить цели, планировать задачи, работать и руководить коллективом исследователей. Я очень довольна работой с Сергеем и, безусловно, считаю, что он заслуживает присуждения ему степени кандидата химическим наук.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Замечательно. Так, а куда? Следующая работа, как ученого секретаря.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Секундочку...

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

То есть все недостатки у него устранены, которые были?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Безусловно. Так, далее у нас по регламенту ознакомление вас с заключением ведущей организации, в которой выполнялась работа. Как я уже говорила, организация – это наш институт, Новосибирский Институт Органической Химии. В заключении

организации говорится о том, что работа выполнена в Лаборатории физиологически активных веществ. Сергей Олегович работал в этой лаборатории с 2015 года. Окончил Омский Государственный Университет, и обучался с 2015 года по настоящее время, по настоящее время потому, что заключение датировано июлем 2019. На тот момент он еще обучался в очной аспирантуре НИОХ. Также в заключении указано, что его научным руководителем является доктор химических наук Лузина Ольга Анатольевна. Тема диссертационной работы Куранова Сергея Олеговича утверждена на заседании ученого совета НИОХ СО РАН. Протокол от 20 октября 2015 года. В заключении организации приводится отзыв рецензента работы кандидата химических наук Приходько Сергея Александровича, который гласит о том, что при общей положительной оценке работы, работа требует значительной редакционной переработки. Затем приведена дискуссия, присутствующая на семинаре, рассматривающем работу. По итогам этого семинара, принято следующее заключение: утвердить название диссертационной работы Сергея Олеговича «Синтез ингибиторов дипептидил пептидазы-4 и агонистов рецептора FFA1, содержащих фрагменты природных соединений». В заключении семинара указывается то, что работа обладает научной новизной, актуальностью, приведены основные результаты работы, отраженные уже ранее Сергеем Олеговичем в выводах работы. Указано то, что по результатам работы выявлены перспективные для дальнейшего исследования гипогликемические агенты. Что содержание диссертации изложено в следующих работах: среди них две публикации и семь материалов тезисов. Вклад в публикации соискателя является основным и состоит в планировании исследования, проведении синтеза, анализе, интерпретации и обсуждении результатов.

Диссертация рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия». Подписано председателем семинара доктором химических наук Волчо Константином Петровичем и секретарем семинара Брусенцевой Ольгой. Утверждено директором нашего института Еленой Григорьевной Багрянской

Далше, позвольте, я оглашу отзыв ведущей организации. Ведущей организацией является Южный Федеральный Университет Научно Исследовательский Институт Физической и Органической Химии. Отзыв подписан заведующим лабораторией Органического синтеза этого института главным научным сотрудником доктором химических наук Анатолием Савельевичем Марковником и утвержден проректором по научной и исследовательской деятельности Южного Федерального Университета доктором химических наук Метелицей. В отзыве ведущей организации подчеркивается,

что актуальность диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку мировая тенденция заболеваемости диабетом приобретает характер эпидемии на нынешний момент. Данная работа является ярким примером целенаправленного синтеза с задачей поиска новых перспективных биоактивных структур для создания новых лекарственных препаратов, а научная новизна полученных автором результатов прежде всего заключается в том, что им впервые синтезированы сильные ингибиторы ДПП-4 нового типа и аналогичный подход был применен автором и для молекулярного дизайна агонистов рецептора FFA1. Для этого им предложены и реализованы оригинальные схемы синтеза целого ряда соединений двух типов. Степень достоверности результатов не вызывает сомнений, поскольку результаты подтверждены корректно интерпретированными результатами анализа полученных соединений современными физико-химическими методами. Все сделанные предположения о биологической активности полученных соединений подкреплены данными биологических испытаний. Практическая значимость результатов состоит в демонстрации выраженной биологической активности синтезированных новых соединений. А значимость работы для практики состоит в демонстрации перспективности предложенного нового подхода. Результаты могут быть использованы в учебных курсах ряда высших учебных заведений. Далее здесь в отзыве ведущей организации присутствует обязательный пункт о содержании работы, который я не буду оглашать. И в целом заключают составители этого отзыва: работа диссертационная представляет собой законченное научное исследование, выполненное на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, ценное с точки зрения, имеющегося потенциала практической полезности.

В то же время она не лишена и некоторых недочетов к числу которых относится следующее:

В разделе «Степень достоверности результатов» следовало исключить неудачную фразу, в которой сказано, что достоверность «обеспечена тщательностью проведения эксперимента», поскольку даже самый тщательно выполненный эксперимент можно неверно интерпретировать, и достоверность будет нарушена.

В тексте диссертации многократно используется несколько неопределенный термин «объемная структура», поскольку объем в общем-то в конечном итоге предполагает количественную характеристику. Полагаем, что лучше было употреблять другие термины, например, «каркасная структура», или, если уж использовать-таки понятие объема, «фрагмент, сходный по объёму с адамантаном» и т.д..

Неудачно написаны выводы 1,3,4. В них лишь перечисляются полученные автором результаты, пусть и несомненно важные, но не делается заключений из экспериментальных данных.

Отмеченные недочёты, впрочем, не затрагивают сути работы, её основных положений, не ставят под вопрос достоверность результатов, а имеют скорее характер пожеланий автору для учета в последующей работе, при формулировании вводных разделов и выводов. Они не могут повлиять на общую высокую оценку представленной работы, которая в целом производит весьма благоприятное впечатление. Автором проделано впечатляющее по объёму и качеству выполненного эксперимента синтетическое исследование, отличающееся цельностью, чёткостью поставленных задач, научной значимостью полученных результатов и их нацеленностью на решение важных проблем современной медицины.

Работа, вне всякого сомнения, полностью соответствует заявленной диссертации. По результатам работы опубликовано две научные статьи, и ведущая организация отмечает, что по новизне и актуальности, уровню обсуждения результатов диссертационная работа представляет собой законченное фундаментальное исследование и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук и ее автор, Куранов Сергей Олегович заслуживает присуждение ученой степени кандидат химических наук.

Отзыв обсужден и заслушан на семинаре... заседании междисциплинарного семинара лаборатории органического синтеза НИИ Физической и Органической Химии.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

А отзывы?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Ответы на вопросы ведущей организации может быть сначала?

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Можно так.

С.О. Куранов:

Мне зачитывать еще раз вопросы или же достаточно...

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Нет. На первый вопрос...

Куранов С.О.:

На первое замечание. С замечанием согласен.

По поводу второго вопроса. Данный вопрос многократно обсуждался нами задолго до замечания организации. Мы подбирали русский эквивалент термина «bulky structure/fragment/substituent», в результате чего была выбрана формулировка «объемная структура». Данная формулировка, как правило, обозначает определенный массивный фрагмент, размеры которого следует понимать из контекста работы. Также не все обсуждаемые соединения являются каркасными, а сравнение по объему с адамантаном тоже не является количественным.

Паспорт специальности «органическая химия» предполагает решение двух основных задач, как было сказано. Это «установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений», а также «направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами». Данная диссертация решает вторую задачу, что подразумевает формулировку результатов, а не выводов. В пункте 5.3.3 ГОСТа представленного на слайде указано, что «В заключении диссертации излагают итоги выполненного исследования, рекомендации, перспективы дальнейшей разработки темы.» Поэтому мы считаем, что нами неудачно сформулировано название заключительного раздела работы «выводы», который следовало бы переименовать в «результаты и выводы», поскольку указанные пункты являются результатом работы.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Все? ...

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Теперь отзывы.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

На автореферат диссертации поступило четыре отзыва. Все они положительные.

Первый отзыв подписан доктором химических наук Катаевым Владимиром Евгеньевичем, главным научным сотрудником лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений Института Органической и Физической Химии имени Арбузова. Отзыв положительный, замечаний нет.

Отзыв, подписанный генеральным директором международного научно-производственного холдинга «Фитохимия», заслуженным деятелем республики Казахстан лауреатом государственной премии республики Казахстан академиком Национальной Академии Наук республики Казахстан доктором химических наук профессором Адекеновым. Отзыв положительный, без замечаний.

Отзыв, подписанный старшим научным сотрудником лаборатории фосфорсодержащих аналогов природных соединений института Органической и

Физической Химии имени Арбузова Казанского Научного центра Российской Академии Наук Немтаревым Андреем Владимировичем. Отзыв положительный, без замечаний.

И отзыв, подписанный доцентом кафедры органической химии Омского Государственного Университета Костюченко. Отзыв положительный. К работе имеются следующие замечания. В автореферате встречается ряд опечаток и неудачных выражений и тавтологий. Неверно указана структура соединения **41a-e**, метиловый эфир вместо карбоксильной группы в схеме 7. Сделанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от работы.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Это все? Сергей, пожалуйста.

Куранов С.О.:

С замечаниями Костюченко Анастасии Сергеевы я согласен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Все, спасибо.

Так, ну все, можем перейти к выступлениям оппонентов. Первый оппонент у нас профессор Казакова Оксана Борисовна. Пожалуйста.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Так, Оксана Борисовна у нас отсутствует. Доктор химических наук, профессор Казакова Оксана Борисовна представила отзыв официального оппонента на данную работу.

#Зачитывает отзыв#

Отзыв подписан Оксаной Борисовной, а подпись заверена ученым секретарем.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Пожалуйста.

Куранов С.О.:

Конечно, добавление данных по ингибиторам ДПП-4 способствовало бы лучшему пониманию материала, однако обзорные статьи по ингибиторам ДПП-4 уже присутствуют в большом количестве. Небольшой анализ литературных данных по ингибиторам ДПП-4 приведен нами в Главе 3, включающей результаты собственных исследований.

Действительно, расположение списка сокращений в начале работы является более удобным, однако расположение списка сокращений в конце работы рекомендовано в ГОСТе Р 7.0.11-2011 СИБИД. «Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления».

И с замечанием, по поводу опечаток и ошибок, согласен.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Так, второй оппонент Приходько, пожалуйста.

Официальный оппонент, к.х.н., С.А. Приходько:

Добрый день, уважаемые коллеги. Я также ознакомился с диссертацией в качестве оппонента. Хочу сказать сразу, что диссертация вызвала много положительных эмоций. Автором проделана большая экспериментальная работа, большая теоретическая работа. Очень интересен был именно подход к созданию этой работы, о котором уже несколько раз говорили, тем не менее, я повторю. Это направленный синтез агентов для определенной биологической активности. В рамках литературного обзора автором были очень подробно рассмотрены возможные агенты для воздействия на указанные мишени. Были рассмотрены как подходы к синтезу таких агентов, так и связь структуры с биологической активностью. Исходя из этого, была разработана глобальная стратегия создания новых соединений для взаимодействия с ингибиторами ДПП-4 и рецепторами FFA1.

Если первая тема, в какой-то степени, уже исследована в литературе и более ранних работах, то ингибиторы рецептора FFA1 представляют собой новую тему и автором были получены действительно интересные результаты.

Я не буду подробно останавливаться на структуре работы на правах второго рецензента. Скажу, что работа обладает несомненной актуальностью, как с точки зрения общечеловечности, так сказать, как проблема борьбы с гипергликемией при диабете, это действительно серьезная задача. Актуальна эта работа и с точки зрения органической химии, поскольку в работе приведены несколько новых направлений направленного синтеза органических соединений. Практическая ценность диссертационной работы Сергея Олеговича заключается в синтезе новых соединений ряда цианопирролидинов, замещенных борнильными и цитизиновыми фрагментами, также разработки нового метода синтеза универсальных скаффолдов на основе фенилпропановой кислоты, содержащих различные терминальные группы.

Продемонстрирована возможность получения и использования таких скаффолдов для синтеза сложных органических структур с природными соединениями. К сожалению, немного не хватает анализа биологической активности полученных соединений на основе этих скаффолдов, но я думаю, что это в перспективе будет сделано, то есть эта работа действительно имеет большую перспективу.

К сожалению, несмотря на высокую научную ценность диссертационной работы и хороший уровень изложения материала стоит отметить ряд недочетов при оформлении диссертации.

Тоже хочу сделать отступление, что на стадии рецензирования работы мне уже довелось с ней ознакомиться и большая часть тех недочетов, которая была, практически все, были исправлены. Работа была действительно серьезно поправлена и сейчас она вызывает лишь хорошие впечатления. Однако технические недочеты все-таки остались.

На схеме 31 (стр. 35) указаны синтетические стадии, пронумерованные латинскими буквами от а до к. Вместе с тем, в описании схемы приводятся синтетические стадии от а до п. Самостоятельное соотнесение дополнительных синтетических стадий с нарисованной схемой создает определенные неудобства. Такие недочеты есть на нескольких схемах, я не буду сильно подробно на них останавливаться, в отзыве указано.

В таблице 19 (стр. 81) приведены сноски «а» и «б», которые, к сожалению, никак не прокомментированы и не описаны ни под таблицей, ни в тексте диссертации

В ряде мест присутствует путаница с нумерацией соединений: так, на стр. 98, упоминается соединение нопол, имеющее номер и 57 и номер 62. На стр. 100 упоминается соединение 61а-в, полученные из соединений 65а-в. По видимому, здесь имелся в виду номер 66. То есть из контекста диссертации, в общем-то, можно разобраться, конечно, однако это вызывает определенные неудобства. Большой проблемой стала попытка разобраться с соединениями на стадии изучения биологической активности, поскольку в разделе 3.4 речь идет об исследовании биологической активности соединений 25-28 и 29а-д. При этом в обсуждении результатов фигурирует соединение 24а-д и только отсутствие соединений с такими номерами в работе позволяет понять, что речь идет, все-таки, о свойствах соединений 29.

В разделе 3.4.2 речь идет об исследовании биологической активности соединений 25-28 и 29а-д и вместе с ними 24а-и , и 32а-н. В дальнейшем в главе фигурируют соединения 24а-и, 30а-н и 34а-л. При этом на рисунках и в приложении к работе фигурируют данные для соединений 25-28 и 32а-н, что, по всей видимости, и является правильным. Ну, также присутствует некоторое количество опечаток, неточностей и не совсем удачных выражений. Тем не менее, замечания по работе носят частный характер, не снижают ее научной ценности. Диссертация представляет собой законченную научно-исследовательскую работу, выполненную на высоком уровне с использованием современных материалов и исследований. Новые соединения, полученные в результате работы, исчерпывающе охарактеризованы. Их строение подтверждено различными

физико-химическими методами. Результаты, с точки зрения органической химии, не вызывают никаких сомнений и представляют большую ценность. Представленная диссертация полностью соответствует требованиям пункта 9 положения «О порядке присуждения ученых степеней», является научно-квалификационной работой, содержащей решение задачи разработки новых методов синтеза соединений ряда цианопирролидинов с замещенным борнильным и цитизиновым фрагментами, цианопирролидинов гетарилпропеновых кислот и гетарилтрифторфенилэтиленов, а также разработку новых подходов к синтезу фенилпропановой кислоты в том числе с природными заместителями. На основании вышеизложенного, я считаю, что автор диссертации, Куранов Сергей Олегович, достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности органическая химия. У меня все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Пожалуйста.

С.О. Куранов:

С первым замечанием я согласен. Со вторым замечанием я тоже согласен. К сожалению, при редакции диссертации, данные сноски были потеряны, однако в тексте работы присутствует абзац, посвященный синтезу соединений, указанных в таблице 19, из которого можно понять смысл данных сносок. Ну и по поводу третьего замечания, я тоже согласен. На схемах и рисунках представлена истинная нумерация соединений.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Ну я так понял, что во всех отзывах чисто технические замечания, то есть принципиально, так и не услышал ничего. То есть все чисто и гладко. Так, ну теперь можно приступить к дискуссии. Пожалуйста, кто хотел бы выступить? Пожалуйста, Нариман Фаридович. Да, лучше здесь. Сюда.

чл.-корр. РАН Н.Ф. Салахутдинов:

Я хотел бы пару слов сказать о тематике. Диссертант говорил в начале своего выступления о важности. Я немножко усилию эту часть. Сахарный диабет второго типа относится к единственному неинфекционному заболеванию, к которому применяется слово эпидемия. Потому что это просто такой пожар, я не буду останавливаться на причинах, это сотни и сотни миллионов больных, значит, перспективы очень нерадостны. Усугубляет ситуацию то, что нет нормальной терапии. К сожалению, нет нормальной терапии не просто потому, что нет веществ, а потому что не знаем вообще, на что действовать. К сожалению вот такая ситуация. Пару лет назад собирали такой семинар российский, здесь, в Академгородке, с приглашением коллег из других городов с

единственной целью, вообще говоря, обсудить, на что нам нажать-то, чтобы это сработало. Так вот, к сожалению, мы до сих пор не знаем. Поэтому, я считал и считаю очень важным наличие в нашем институте человека, который занимается этой проблемой. Это проблема мирового класса, это очень горячая тема медицинской химии в том числе. Несмотря на то, что мы не очень понимаем, что делать, но если у нас не будет человека, который будет внутри этой проблемы, знать литературу, знать что, где и так далее, мы немножко упустим вот эту тематику. Поэтому я считаю, что когда в нашей лаборатории появился Сергей с его руководителем Ольгой Анатольевной, они были брошены, фактически, ну, негуманным образом на тему, которая не разработана, не понятна и так далее. И вот, мелкими шагами, упорством какие-то достижения были сделаны. Конечно, с точки зрения квалификационной работы никаких сомнений нет, выполнено все хорошо, но гораздо важнее для института наличие специалиста в этом направлении, который, я надеюсь, у нас останется, будет развиваться и он будет внутри, значит, и он, и его научный руководитель, я надеюсь, как-то продвинут эту тематику. Поэтому я, как член диссертационного совета, считаю, что работа абсолютно нормальная, диссертант выполнил все, что надо. Буду голосовать «За» за эту диссертацию и всех вас призываю к этому.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Нариман Фаридович, вот, коль такая проблема. Не стоит ли вам усилить, не одного человека...

чл.-корр. РАН Н.Ф. Салахутдинов:

Замечательные слова, я буду на вас ссылаться.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Просто пожелание такое. Так, еще вопросы, пожалуйста. Выступления? Пожалуйста, Вячеслав Евдокимович.

д.х.н. В.Е. Платонов:

Мне понравилось, что в этой работе была использована фторароматика. Но это на самом деле очень серьезно, я про это чуть позже скажу. Значит, был использован трифторбромбензол для получения целого ряда большого количества соединений, а также трифторацетатные соединения, то есть содержащие трифторацетатный фрагмент. Вот, вот это очень похвально, что начинается соединение отдела природных веществ и их производных с фторароматикой. Хорошо бы это продолжалось и дальше. Дело в том, что, значит, 30 мая этого года я был в Санкт-Петербурге на праздновании столетия со дня основания ГИПХа – это Государственный Институт Прикладной Химии. Значит, основная

часть этого празднования заключалась в проведении конференции. И вот в докладе профессора Барабанова, шефа фторного отдела этого института, приводились такие цифры, которые очень важны, для понимания того, что диссертант все-таки использовал, попытался использовать фторароматику. Россия входит сейчас в десятку стран по производству фтора и его производных в мире. Затем, сейчас, в настоящее время 30 процентов фармацевтических препаратов, выпускают в мире, содержат атомы фтора, из коих 10 препаратов были проданы за 1 миллиард долларов. Вот, это говорит о том, насколько становятся важными сейчас фторсодержащие препараты медицинские. Вспомним, хотя бы, фторхинолоны, которые продаются в любой аптеке. Поэтому очень приятно, что в этой работе была попытка поискать на основе трифторбромбензола соединения для решения такой вот важной цели, которая была сформулирована. Поэтому, в этом плане мне кажется, что диссертант владеет знаниями о передовых тенденциях развития фармацевтической области и это очень важно и я его призываю в будущем чаще использовать фторароматику, не только эту. Во всяком случае, когда мы с Генрихом Александровичем получили с биологической активностью соединение, Толстикovým, я имею в виду, Генрихом Александровичем, на основе альфа и бета перфторнафтолов - много фторов, а биологическая активность была проявлена и, даже, у нас, по-моему, патент есть на эту тему. Поэтому я призываю диссертанта в будущем чаще это использовать, для того, чтобы в нашем институте происходила более тесная связка различных направлений исследований. И я целиком солидарен с мнениями, которые были высказаны в рецензиях оппонентами, о том, что диссертант достоин присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности «органическая химия».

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Кто еще хотел бы выступить?

д.х.н. А.С. Фисюк:

Давайте я.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Пожалуйста.

д.х.н. А.С. Фисюк:

Работа, конечно, интересная и важная, но здесь не раз говорили о двух задачах в органической химии. На самом деле в паспорте специальности их написано больше и одна из задач это изучение взаимосвязи «структура-свойство». Вот этого кусочка мне немножечко не хватило в диссертации, но, тем не менее, я так понимаю, что работа в этом направлении будет продолжена. Нарботано будет достаточно соединений, чтобы можно

было сделать такой анализ, а так работа полностью удовлетворяет, на мой взгляд, всем требованиям, которые предъявляются в диссертации. Я, безусловно, буду голосовать «За» и призываю всех делать то же самое.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Так, кто еще хотел бы выступить? Все, да? Ну, я, как председатель, заключительное слово. Я с большим удовольствием прослушал доклад. Настолько гладкий, хороший и чистый, что просто, ну, сидел и наслаждался. Равно как и содержанием работы. Вот я не совсем соглашусь с Ольгой Анатольевной, что вот есть синтез – это такая благодарная и там любой результат, а испытания из десяти один – это сколько приходится работать. Это логика жизни. То есть для того, чтобы дойти к звездам надо идти через тернии, как известно, и поэтому, на самом деле, эмоционально когда проходишь через это все и получаешь результат, то такое получаешь удовольствие и удовлетворение, что трудности ни с чем не сравнимы. Работа, безусловно, отвечает всем требованиям. Решена хорошая задача, красиво сделана, и я призываю всех членов ученого совета без всякой тени сомнения голосовать только «За». Спасибо. Так, и что у нас?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Заключительное слово соискателя.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Заключительное слово.

Куранов С.О.:

Ну, во-первых, мне хотелось бы поблагодарить Наримана Фаридовича за то, что дал мне возможность поработать в данной теме и в этом коллективе. Конечно же, хотелось бы поблагодарить Ольгу Анатольевну Лузину за то, что она направляла все мои инициативы в нужное русло. Конечно же, хотелось бы поблагодарить наших коллег-биологов без которых эта работа не была бы сделана, а именно группу Михаила Юрьевича Красавина, группу Юлии Венеровны Вахитовой, Хвостова Михаила Владимировича, который проводил практически все исследования на мышах. Также, конечно, нельзя не упомянуть центр коллективного пользования. Ну и еще поблагодарить всех сотрудников ЛФВ и ЛНТПС за всестороннюю помощь и теплую атмосферу. Спасибо, у меня все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Спасибо. Значит у нас сегодняшний этап нашей работы, это счетная комиссия и голосование. Счетная комиссия у нас в таком составе предлагается: Макаров, Бардин, Третьяков. Ну, принцип, знаете прекрасно, как формируется. Здесь никаких не может быть самоотводов и прочего. Пожалуйста, голосуем.

Так, голосовать нужно, кто за такую комиссию? Пожалуйста. Ну, вижу, что единогласно. Все, вот сюда вот присаживайтесь и выдавайте бюллетени.

[Идет работа счетной комиссии]

д.х.н. В.В. Бардин:

Прошу внимания! Комиссия подсчитала и готова огласить результаты голосования.

Комиссия в составе Бардин, Макаров, Третьяков согласилась в том, что Бардин будет председателем.

Результаты. Присутствовало на заседании 16 членов ученого совета. По профилю – 14. Роздано бюллетеней – 16. Нерозданных – 5. В урне оказалось 16. Результаты, «За» - 16, «Против» - нет, недействительных – нет. Подписи, все.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Прошу утвердить результаты голосования в протокол. Кто «За»? «Против»? Воздержались? Все замечательно. Так, а где виновник торжества? Сергей Олегович! Позвольте мне, как председателю совета, поздравить вас с замечательной защитой. Так, и что у нас?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Нужно принять заключение

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Заключение все у нас прочитали? Замечания, предложения есть?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. О.А. Лузина:

Так, проект заключения диссертационного совета был разослан. Если у кого-то есть замечания, предложения можете их посылать мне. Ну, в заключении, в общем-то, стандартные данные: основные результаты, указаны публикации, в проекте заключения указано, что три положительных отзыва на автореферат, но после того, как он создавался, поступил четвертый отзыв еще в разумные сроки, поэтому это будет исправлено.

Председатель диссертационного совета – д.х.н. И.А. Григорьев:

Принимаем такое заключение? Кто «За»? «Против»? Воздержавшихся нет? Все, спасибо за работу.

Председатель диссертационного совета
д.х.н., профессор
Ученый секретарь диссертационного совета
д.х.н.



И.А. Григорьев

О.А. Лузина