

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.02

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НПОХ СО РАН)

г. Новосибирск

14 июня 2024 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 Мункуевым Алдаром Аюровичем на тему: «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия, 1.4.16 – медицинская химия.

Научный руководитель: к.х.н. Сулов Евгений Владимирович

Официальные оппоненты:

Газизов Альмир Сабирович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории элементоорганического синтеза им. А.Н. Пудовика 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», г. Казань;

Калинин Станислав Алексеевич, кандидат химических наук, старший преподаватель Кафедры медицинской химии Лаборатории синтеза биоактивных малых молекул Института Химии Санкт-Петербургского государственного университета, г. Санкт-Петербург;

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук, г. Уфа.

На заседании присутствовали 21 членов диссертационного совета из 26, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, председатель	1.4.16
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., доцент РАН, зам. председателя	1.4.3
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., учёный секретарь	1.4.16
4. Артемьев Александр Викторович	д.х.н., член совета	1.4.4
5. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., член совета	1.4.3
6. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3
7. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., член совета	1.4.3
8. Басова Тамара Валерьевна	д.х.н., член совета	1.4.4
9. Гатилов Юрий Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.4
10. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	1.4.3
11. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., член совета	1.4.3
12. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3
13. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., член совета	1.4.3
14. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.3
15. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., член совета	1.4.3
16. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., член совета	1.4.3
17. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., член совета	1.4.3

18. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., член совета	1.4.3
19. Шелковников Владимир Владимирович	д.х.н., член совета	1.4.4
20. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., член совета	1.4.16
21. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., член совета	1.4.16

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Доброе утро, коллеги, сегодня у нас в повестке дня один вопрос, а именно защита диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям «органическая химия» и «медицинская химия» Мункуевым Алдаром Аюровичем. У нас первая в такой комбинации, я думаю, что их будет в следующем достаточно много. В зале присутствует 21 член диссертационного совета, включая 4 члена диссертационного совета по специальности «медицинская химия», 13 – по специальности «органическая химия». Кворум есть, можем приступить к работе. Ольга Анатольевна, Вам слово.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Доброе утро! В деле соискателя есть заявление, поданное 25 марта 2024 года, копия диплома специалиста по специальности 04.05.01 «фундаментальная и прикладная химия», список научных трудов, отзыв научного руководителя, заключение организации, в которой выполнялась диссертация, отзыв ведущей организации, два отзыва оппонентов, три отзыва на автореферат. Также рассылался проект заключения диссертационного совета. Все необходимые для защиты документы имеются. Соискатель, можете приступить к защите диссертации.

Мункуев Алдар Аюрович:

Всем доброе утро! Тема доклада – синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты.

По мере увеличения продолжительности жизни растёт и заболеваемость нейропатологиями, включая болезнь Альцгеймера. Однако, до сих пор не существует методов лечения, предотвращающих развитие нейродегенеративных заболеваний.

Ещё одной проблемой современной медицины является отсутствие эффективных и безопасных инструментов в терапии онкологических заболеваний. Приобретение лекарственной устойчивости и тяжёлые побочные эффекты снижают эффективность существующих способов лечения. В связи с этим разработка новых методов борьбы с нейродегенеративными и онкологическими заболеваниями является актуальной задачей медицинской химии.

Одним из наиболее широко применяемых подходов к разработке новых потенциальных лекарственных препаратов является структурная модификация

природных метаболитов. Монотерпеноиды и их производные обладают широким спектром проявляемой биологической активности.

Также широкое применение нашел подход, основанный на использовании известных фармакофорных групп. Так, производные адамантана широко применяются в медицине. В рамках данного подхода значительный интерес представляют азотсодержащие гетероциклические соединения, в том числе производные 1,2,3- и 1,2,4-триазола.

Объединение этих направлений при синтезе соединений, сочетающих в своей структуре адамантановый, монотерпеновый и триазольный фрагменты, может привести к новым производным, обладающим ценными фармакологическими свойствами.

Первое направление данной работы связано с поиском новых ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1, перспективной мишени для противоопухолевой терапии. Структурный дизайн соединений основан на ранее полученных в нашей лаборатории данных. Выбор 1,2,4-триазоло-3-тиольного фрагмента связан со сходными параметрами, отвечающими за связывание с мишенью, а также с результатами молекулярного моделирования.

Следующее направление исследования посвящено поиску потенциальных нейропротекторных агентов для терапии нейродегенеративных заболеваний, главным образом болезни Альцгеймера. Ранее было показано, что гидроксамовая кислота **17** улучшает долговременную память трансгенных мышей линии 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера. Основываясь на вышеизложенных данных, нами был предложен дизайн потенциальных нейропротекторов на основе гидроксамовых кислот/меркаптоацетамидов, содержащих адамантановый и триазольный фрагменты, а также ациклический монотерпеновый линкер.

Целью исследования является синтез новых ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантилсодержащих триазольных производных, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты; изучение взаимосвязи между химической структурой полученных соединений и биологической активностью.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. Получение исходного 1,2,4-триазилин-3-тиона и монотерпеновых производных;
2. Синтез S-алкилированных производных 1,2,4-триазола, сочетающих адамантановый и монотерпеновый фрагменты;

3. Изучение взаимодействия 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона с монотерпеновыми карбоновыми кислотами в присутствии конденсирующих агентов;
4. Конструирование на основе 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазолин-3-тиона конденсированных бициклических систем, содержащих остатки монотерпенов.
5. Разработка синтетических подходов, открывающих путь к созданию новых потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих гидроксаматную/меркаптоацетамидную группу и адамантилзамещенные триазольные заместители на разных концах ациклического монотерпенового линкерного фрагмента.
6. Анализ данных, полученных в результате проведения биологического тестирования синтезированных производных, а также выявление зависимостей «структура-активность».

На начальном этапе, коммерчески доступные монотерпеновые спирты 110a-g были превращены в соответствующие бромпроизводные 111a-g их взаимодействием либо с N-бромсукцинимидом и трифенилфосфином в дихлорметане, либо с трехбромистым фосфором. Реакция бромпроизводных 111a-g с фталимидом калия в ДМФА в условиях нагревания привела к образованию N-замещенных производных 112a-e, последующее раскрытие которых при помощи этилендиамина в метаноле сопровождается выделением целевых монотерпеновых аминов 113a-e.

Также нами был выполнен синтез некоторых монотерпеновых карбоновых кислот. 3,7-Диметилоктановая кислота была получена окислением соответствующего спирта перманганатом калия. Соединения 115-117 были получены окислением альдегидов при помощи хлорита натрия.

Синтез исходного 1,2,4-триазолин-3-тиона 123 осуществляли двухстадийным методом по реакции хлорангидрида 1-адамantanкарбоновой кислоты с тиосемикарбазидом и последующей его циклизацией в щелочной среде. Дальнейшее алкилирование полученного соединения бромпроизводными привело к образованию продуктов 124a-i. Взаимодействие монотерпеновых карбоновых кислот с соединением 123 в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты ТЗР или оксалилхлорида дает соответствующие продукты N-ацилирования 126a-d.

Реакция 1,2,4-триазолин-3-тиона 123 с миртеновой кислотой в присутствии ТЗР при нагревании протекает с образованием единственного циклического продукта 127a, строение которого было доказано с привлечением двумерной ЯМР-спектроскопии. Сходным образом происходит взаимодействие с перилловой кислотой, однако в

данном случае происходит образование двух основных диастереомеров указанного строения в соотношении 1:0.7, которые были выделены методом колоночной хроматографии и строение которых было доказано с привлечением двумерной ЯМР-спектроскопии. Впоследствии строение соединения 128b удалось подтвердить методом РСА. Конденсация 1,2,4-триазолин-3-тиона 123 с гераневой кислотой дает продукт 129.

С целью объяснения наблюдаемых процессов были проведены расчеты относительных энергий всех возможных диастереомеров, которые показали, что в реакционных смесях образуются наиболее стабильные диастереомеры, что может указывать на обратимость реакции тиа-Михаэля в проводимых условиях. Для подтверждения гипотезы был проведен дополнительный эксперимент по нагреванию выделенного диастереомера 128b в аналогичных условиях, который показал образование смеси диастереомеров 128a и 128b в соотношении 1:0.75.

Реакция Манниха 1,2,4-триазолин-3-тиона 123 с монотерпеновыми аминами в присутствии формалина приводит к образованию 1,2,4-триазолотиадиазинов 130a-e. Строение полученных продуктов дополнительно подтверждено методом РСА на примере соединения 130d. Взаимодействие соединения 123 с хлоруксусной кислотой дает соответствующий продукт 134, взаимодействие которого с монотерпеновыми аминами в присутствии карбодиимида EDC приводит к образованию амидов 136a-e, циклизация которых в присутствии параформа и каталитического количества камфорсульфоновой кислоты сопровождается выделением соединений 137a-e, содержащих ранее неописанный в литературе 1,2,4-триазолотиадiazепиновый остов. Недавно строение данных соединений удалось подтвердить методом РСА.

Полученные в работе соединения были исследованы на их ингибирующую активность в отношении фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 человека (Tdp1), который является перспективной мишенью для противораковой терапии. Определение ингибирующей активности было выполнено сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН.

Найдено, что среди S-алкилированных производных все соединения проявляют ингибирующую активность, при этом наиболее активными оказались соединения 124a, 124b и 124e, которые выделены зеленым цветом. Стоит отметить, что исходный 1,2,4-триазолин-3-тион и ранее полученное бензильное производное не оказывают влияния на активность фермента.

Среди N-ацильных производных наиболее активными ингибиторами оказались ациклические соединения 126a-b, при этом, при переходе к циклическим триазолотиадiazинам и триазолотиадiazепинам происходит снижение активности.

Таким образом, можно заключить, что на активность влияют как структура монотерпенового остатка, так и гетероциклический фрагмент.

Также была изучена способность некоторых полученных соединений усиливать цитотоксический эффект противоопухолевого препарата топотекана по отношению к раковой линии клеток HeLa. Показано, что комбинация топотекана с синтезированными производными приводит к снижению выживаемости клеток по сравнению с контролем, при этом наиболее эффективным сенситизатором оказалось тиопроизводное 124h, содержащее (+)-камфоленовый остаток, увеличивающий цитотоксический потенциал топотекана в 4 раза. Стоит отметить, что при этом данное соединение снижает токсическое воздействие топотекана на условно нормальные клетки HEK293A.

Болезнь Альцгеймера — наиболее распространенный тип деменции, состояния, при котором головной мозг перестает выполнять свои функции должным образом. Болезнь Альцгеймера вызывает проблемы с памятью, мышлением и поведением. В настоящее время при лечении болезни Альцгеймера используются препараты, проявляющие симптоматическое действие, при этом ни один из них не способен вылечить заболевание.

Основными маркерами развития болезни Альцгеймера являются процессы агрегации амилоида, тау-патология, гиперактивация процесса перекисного окисления липидов, нарушение работы антиоксидантных механизмов. Также было обнаружено, что при болезни Альцгеймера наблюдается абберантная активность и гиперэкспрессия гистоновых деацетилаз. Эти процессы тесно коррелируют с образованием патологического бета-амилоидного пептида и гиперфосфорилированием тау-протеина, что сопровождается тяжелыми когнитивными расстройствами.

На слайде представлена классическая фармакофорная модель ингибиторов гистоновых деацетилаз. Она включает три структурных блока: цинк-связывающую группу; Сар группу; и линкер определенной длины. Ранее было обнаружено, что соединение 17 улучшает долговременную память мышей линии 5xFAD, моделирующих болезнь Альцгеймера, а также обладает способностью восстанавливать показатели пространственного обучения и долговременной памяти мышей в тесте «водный лабиринт Морриса».

В данной работе мы решили синтезировать аналоги соединения 17 — потенциальные нейропротекторы, содержащие адамантановый остов в качестве Сар-группы и гидроксаматную/меркаптоацетамидную группу в качестве цинк-связывающего фрагмента на разных концах ациклического монотерпенового

линкерного фрагмента, дизайн которых изображен на слайде. Выбор 1,2,3-триазольного ядра основан на том, что данный фрагмент является биоизостером амидной функции. Стоит отметить, что предварительные расчетные данные молекулярного моделирования некоторых запланированных к синтезу соединений подтверждают перспективность такого подхода.

На первой стадии нами было проведено восстановление хлорангидрида 1-адамантанкарбоновой кислоты при помощи комплекса Red-Al с получением соответствующего спирта 143, окисление которого до альдегида 144 было осуществлено под действием хлорхроматата пиридиния, который был введен в дальнейшие превращения без выделения. Альдегид 144 далее вовлекали в реакцию Кори-Фукса с четырехбромистым углеродом и трифенилфосфином с получением дибромпроизводного 145, которое далее обрабатывали *n*-бутиллитием, что привело к образованию терминального алкина 146. Удобным способом синтеза алкинов из карбонильных соединений является их взаимодействие с реагентом Охиры-Бестмана, которое привело к образованию продукта 146 с более высоким выходом.

Были подобраны условия трансформации адамантан-2-она по реакции Кори-Чайковского в оксиран 153а, который раскрывали под действием фторида бора и полученный альдегид вовлекали в реакцию Кори-Фукса и Сейферта-Гилберта с получением ацетилена 156. Синтез 1,2,4-триазолин-3-тиона 159 осуществляли окислением альдегида по реакции Пинника, получение соответствующего ацилтиосемикарбазида и его циклизацию в щелочной среде.

В качестве стартовой молекулы для построения линкерного фрагмента нами был выбран коммерчески доступный 7-гидроксицитронеллаль, который был окислен до соответствующего сложного эфира 161 при помощи оксона. Замещение гидроксильной группы на азидную функцию проводили при помощи триметилсилилазида и эфирата трехфтористого бора. Реакция альдегида 160 с гидрохлоридом гидроксиламина в присутствии карбоната натрия дает альдоксим 163. Были найдены оптимальные условия восстановления альдоксима 163, которые заключаются в каталитическом гидрировании на скелетном никеле в присутствии аммиака. Для получения азида 166 аминспирт 164 обрабатывали триметилсилилазидом и эфиратом трехфтористого бора. На последней стадии азидамин 166 вовлекали во взаимодействие с ди-*трет*-бутилдикарбонатом.

Были подобраны условия взаимодействия соединения 161 с триазолин-3-тионом 123, которые заключаются в проведении реакции в трифторуксусной кислоте. Найденные условия были применены для синтеза 2-адамантилзамещенного

производного 169. Последующая обработка полученных сложных эфиров раствором гидроксилamina в метаноле приводит к образованию соединений 170 и 171.

Медь-катализируемая реакция азид-алкинового циклоприсоединения между соединением 162 и ацетиленом 146 в присутствии сульфата меди (II) и аскорбата натрия приводит к образованию 1,2,3-триазола 172. В аналогичных условиях был получен 1,2,3-триазол 173, содержащий 2-адамантильный заместитель. Модификацию полученных сложных эфиров 172-173 проводили обработкой щелочным раствором гидроксилamina в метаноле.

Одной из групп, способных хелатировать ион цинка в активном сайте гистоновых деацетилаз, является меркаптоацетамидный фрагмент. Для синтеза целевых структур нами были выбраны два варианта защитных групп на тиолы, а именно ацетильная и тритильная, синтез которых осуществляли исходя из тиогликолевой кислоты.

Далее аминоспирт 164 вводили в реакцию с 1,2,4-триазолин-3-тионами 123 и 159 в среде трифторуксусной кислоты. Полученные производные далее превращали в соответствующие S-защищенные меркаптоацетамиды 183-186 посредством реакции ацилирования при помощи хлорангидридов производных тиогликолевой кислоты.

В дальнейшем было обнаружено, что удаление ацетильной защиты сопровождается образованием побочных продуктов, поэтому для синтеза соединений 187 и 189 тритильные производные обрабатывали трифторуксусной кислотой в присутствии триэтилсилана.

С целью получения меркаптоацетамидов, имеющих в своем составе 1,2,3-триазольный фрагмент, было проведено взаимодействие алкинов 146 и 156 с азидом 167 в присутствии одновалентной меди. Удаление *трет*-бутилоксикарбонильной группы под действием трифторуксусной кислоты, взаимодействие полученного амина с хлорангидридом 180 привело к образованию соединений 193 и 195. Последующее удаление тритильной защиты сопровождалось образованием целевых соединений 194 и 196.

Важным свойством потенциальных нейропротекторов является способность проявлять антиоксидантный потенциал и приводить к нейтрализации активных форм кислорода, основной мишенью которых являются липиды клеточных мембран. Было обнаружено, что все тестируемые вещества обладают умеренной антиоксидантной способностью как на липосомальной модели, так и в гомогенате крыс, при этом наиболее активными оказались соединения 183 и 187. Для опосредованной оценки ингибирующей активности в отношении HDAC было изучено влияние

синтезированных соединений на сумоилирование гистоновых деацетилаз. Найдено, наиболее выраженной активностью обладают гидроксамовые кислоты 170 и 171, что сравнимо с контролем трихостатином.

Анализ цитопротекторной активности на моделях глутамат- и H_2O_2 -индуцированной нейротоксичности, показал, что протестированные соединения обладают цитопротекторными эффектами, что выражалось в увеличении выживаемости клеток в обеих моделях (показано слева). Изучение влияния соединений на агрегацию β -амилоидного пептида показало, что исследуемые соединения обладали умеренной ингибирующей активностью по сравнению с контролем 17, при этом наиболее выраженными антиагрегационными свойствами обладало соединение 187.

1. Показана возможность синтеза 1-адамантилсодержащих 3-тиопроизводных 1,2,4-триазолов, N-ацилзамещенных 1,2,4-триазилин-3-тионов и триазолотиадиазинов, имеющих в своем составе монотерпеновые фрагменты различной структуры. Разработан метод получения новых 5,6-дигидротриазолотиадизепинонов с монотерпеновыми заместителями в 6-ом положении.

2. Обнаружено, что взаимодействие 5-(1-адамантил)-1,2,4-триазилин-3-тиона с монотерпеновыми α,β -непредельными карбоновыми кислотами в этилацетате при $75^\circ C$ в присутствии циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты сопровождается протеканием внутримолекулярной реакции тиа-Михаэля с образованием циклических аддуктов. Показано, что состав реакционной смеси определяется термодинамической стабильностью образующихся продуктов в условиях обратимости протекания реакции.

3. Впервые предложен дизайн и осуществлен синтез потенциальных нейропротекторных агентов, содержащих в качестве линкера монотерпеновый остаток и имеющих адамантилзамещенные триазольные фрагменты, а также гидроксаматную/меркаптоацетамидную цинк-связывающие группы. Найдено, что полученные соединения обладают цитопротекторными свойствами, способностью ингибировать сумоилирование гистоновых деацетилаз и процесс перекисного окисления липидов, а также подавлять агрегацию β -амилоида.

4. Выявлено, что влияние на активность полученных соединений в отношении TDP1 оказывают как гетероциклическое ядро, так и структура монотерпенового фрагмента, причем наиболее активными оказались 1,2,4-триазоло-3-тиольные производные с монотерпеновым ациклическим фрагментом в 3-ем положении. Показано, что комбинация топотекана с 1,2,4-триазолом, содержащим (+)-камфоленовый остаток, снижает полумаксимальную цитотоксическую концентрацию топотекана на клетки HeLa в 4 раза, при этом уменьшая его токсическое воздействие

на условно нормальные клетки НЕК293А, что делает его перспективным кандидатом для дальнейших *in vivo* исследований. Спасибо за внимание.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Алдар Аюрович. Вопросы, пожалуйста! Стандартно стартуем с Вас, Вячеслав Евдокимович!

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

У меня пара вопросов. Первый вопрос в основном из любопытства. Вот Вы в конце говорили о синтезе меркаптоацетамидных фрагментов соединений и у Вас, по крайней мере, в автореферате написано, что эти соединения способны хелатировать ион цинка. У меня в этой связи вот какой вопрос: Зачем Вам это надо, особенно учитывая, что хелатированный цинк продается практически в любой аптеке, в частности, который сделан фирмой «Эвалар»? Вот скажите, какая будет разница между Вашим хелатированным цинком и тем, который уже продается?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, спасибо за вопрос, вопрос понятен. Дело в том, что мы же не синтезируем соединения – какие-то комплексы цинка, да. Дело в том, что мы пытаемся заингибировать фермент гистоновую деацетилазу, в активном сайте которого находится ион цинка, который важен для каталитической активности. Это вообще такая стандартная вещь, я сейчас могу показать слайд. Вот здесь показана известная фармакофорная модель ингибиторов гистоновых деацетилаз, все они очень похожи и включают три основных структурных блока, одним из важнейших из них является цинк-связывающая группа. Мы не синтезируем комплексы цинка, мы пытаемся подавить активность фермента.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

То есть Вы комплекс не делали, да?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да-да-да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

А как Вы думаете, эта группировка повлияет на свойства цинка в хелате, или будут в основном свойства хелатной группы на фоне цинка проявляться в организме? Что будет самым главным: цинк или ваше хелатное соединение?

Мункуев Алдар Аюрович:

Это делается для того, чтобы вот это наше соединение попало в активный сайт фермента и там как бы закрепилось с помощью иона цинка. Наше соединение

проникает в активный сайт фермента и блокирует доступ субстратов, которые обычно туда попадают, когда нет этого ингибитора.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Ну ладно. Теперь скажите, пожалуйста, Вы 5-ый слайд можете открыть, если я не ошибся? У вас такие мелкие эти цифры. Это пятый?

Мункуев Алдар Аюрович:

Пятый, да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

А, нет, тогда дальше. Уже когда у вас началась реакция, я вот какой хочу вопрос задать. У Вас есть реакция превращения бромного производного амина, вот это. Насколько я понимаю, Вы использовали реакцию Габриеля?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да-да-да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

И, значит, вот на последней стадии Вы использовали диаминоэтан.

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, этилендиамин.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

В этой связи у меня такой вопрос. Значит, если бы Вы использовали гидразин, я бы знал, что будет получаться с фталимидной группировкой под действием гидразина. А вот под действием вот этого диаминоэтана, что с фталимидной группировкой будет происходить? Не будет ли она, взаимодействуя с этим соединением, мешать выделению Вашего аминопроизводного? Это для начала.

Мункуев Алдар Аюрович:

Спасибо, вопрос понятен. Поскольку мы не исследовали состав побочных продуктов, которые образуются в процессе реакции, точно сказать нельзя, но вероятно там образуется смесь соединений как продукта присоединения одного эквивалента этилендиамина, так и двух. Может быть, там образуется циклический лактам, билактам получается. И в целом это не мешает выделению, поскольку они плохо растворимы в гексане, а полученные монотерпеновые амины очень хорошо в гексане растворимы, в целом это упрощает выделение на самом деле.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Понятно. Теперь в связи с этим у меня такой вопрос. Известно, что классическим методом образования аминопроизводных в алифатическом ряду является взаимодействие алкилгалогенидов с аммиаком. Почему Вы не использовали вот эту

реакцию, когда у Вас получилось бромное производное? Зачем Вам нужно делать довольно сложную реакцию Габриэля вместо того, чтобы подействовать на бромное производное аммиаком и получить аминопроизводное?

Мункуев Алдар Аюрович:

Вопрос понятен, да. В целом, во-первых, работать с газообразным аммиаком не очень удобно. Во-вторых, там может образовываться смесь из различных замещенных аминов, то есть там может происходить переалкилирование, полученный амин далее может реагировать...

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

А Вы это проверяли в вашем случае?

Мункуев Алдар Аюрович:

Нет, мы не проверяли. Это известная методика, которая в нашей лаборатории уже отработана и часто используется, поэтому мы не стали новые методы изобретать.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Еще маленький вопрос. По-моему, 124 цифра соединения. 124 на каком-то... Да, вот это вот. Скажите, пожалуйста, почему у Вас вот такая таутомерная форма 124 присутствует? Почему атом водорода находится вот у нижнего атома азота, а не у верхнего? Как Вы это объясняете?

Мункуев Алдар Аюрович:

Ну, это известные данные. Дело в том, что та таутомерная форма, о которой Вы говорите, неустойчива, это самая неустойчивая форма среди вот всех возможных форм 1,2,4-триазолов, например, за счет того, что в такой таутомерной форме рядом находятся две неподеленные пары электронов, которые отталкиваются друг от друга, что дестабилизирует эту структуру.

Член диссертационного совета – д.х.н., Платонов Вячеслав Евдокимович:

Ну, предположим. Ладно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Вы в работе использовали производные 1-адамантана и 2-адамантана. С точки зрения синтеза и с точки зрения биологической активности есть какая-то разница? Два вопроса.

Мункуев Алдар Аюрович:

На самом деле для нейтропротекторов в основном мы использовали 2-адамантилзамещенные производные. В данном случае какой-то большой разницы мы не видим, то есть они в целом сходно себя показывают. Мы хотели проверить,

насколько влияет замещение положения в адамантановом остове. Бывает, что это очень сильно влияет, поэтому мы решили проверить. Раньше такие соединения не были получены. В целом, разницы по большому счету, существенной нет.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

И синтезы одинаково происходили?

Мункуев Алдар Аюрович:

Синтез 2-адамантилзамещенных производных в целом сложнее, потому что там отсутствует 2-адамantanкарбоновая кислота, то есть она труднодоступна, поэтому ее исходно приходилось синтезировать, в отличие от хлорангидрида 1-адамantanкарбоновой кислоты, который доступен, и его можно легко купить.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Алдар, подскажите, пожалуйста, 18-й слайд можно открыть, где у Вас расчеты по нейропротекции? Да, вот табличка слева внизу, она показывает соединения, в которых хиральные центры находятся в линкере, правильно понимаю?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

И это проведены расчеты для них. Расчеты проводились, я так понимаю, и для одного изомера, и для другого изомера, и здесь изображены наиболее оптимальные структуры.

Мункуев Алдар Аюрович:

Все верно.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Дальше Вы работаете с гидроксцитронеллалем, который является рацемическим.

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, он в рацемической форме.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Да, и соответственно соединения, которые Вы потом получаете, также являются рацемическими, правильно?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да-да, все верно.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Есть ли разница и можно ли было найти какую-то молекулу, в которой, грубо говоря, и R-, и S-изомеры работали бы одинаково, и сделать на нее акцент? Потому что Вы сейчас не можете сказать точно, какая изомерная форма работает.

Мункуев Алдар Аюрович:

Пока не можем, действительно. Но в целом, мы исходили из того, что, поскольку раньше таких превращений не было описано в литературе, мы провели этот большой синтетический путь и показали, что возможно достаточно простыми способами синтезировать линкерный фрагмент таким образом, чтобы с одной стороны получать гидроксаматную функцию, а с другой стороны присоединять другие фрагменты.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

А теоретически, отдельные изомеры аналога этого соединения 160, гидроксцитронеллала, они есть хиральные или нет?

Мункуев Алдар Аюрович:

В целом есть, он называется не гидроксцитронеллаль, а просто цитронеллаль, который имеет двойную связь вместо гидроксильной группы. То есть это чистая энантиомерная форма, S-β(-)-цитронеллаль.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

То есть можно его получить, да, в принципе?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, дальше можно его прогидратировать, получить и провести такой же синтетический путь для конкретного энантиомера.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Подскажите еще один вопрос. Можно, да, Константин Петрович? А подскажите, пожалуйста, по поводу нейрогенеративных свойств активности в отношении болезни Альцгеймера. Вот я правильно понимаю, что эксперименты, которые проводили Ваши коллеги в Черноголовке, это были только витральные эксперименты, или использовались ваши соединения на какой-то вивальной мишени?

Мункуев Алдар Аюрович:

Нет, пока витральные эксперименты, мы пытаемся оценить, насколько они действительно перспективны. Нужно, на самом деле, еще некоторые тесты провести, чтобы это понять, потому что вивальные эксперименты, особенно в данном случае, достаточно дороги, потому что это не просто мыши, это трансгенные мыши.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Вот я и хотела уточнить, какие Вы знаете модели.

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, эта модель, которую мы применяли, включает использование трансгенных мышей линии 5xFAD. Это мыши, которые моделируют болезнь Альцгеймера. Вот здесь показано, какими они свойствами обладают. То есть у них вставлены два мутантных гена, которые являются основной причиной наследственной формы болезни Альцгеймера. Число 5 означает общее количество мутаций. То есть там пересажен ген APP, белка-предшественника амилоида, из которого получается бета-амилоид и в нем находятся три мутации. Там еще есть другой ген, который пересажен, это ген пресенилина, который участвует в формировании бета-амилоида, он находится в составе комплекса, который называется гамма-секретаза, и в целом...

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Спасибо.

Мункуев Алдар Аюрович:

Там сложно, да, достаточно долго рассказывать.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Спасибо.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Будьте добры, 12-й слайд.

Мункуев Алдар Аюрович:

13-й?

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

12-й, 12-й, а теперь 13-й, а теперь 14-й. Как я могу судить о синергии, если я не вижу цитотоксичности самих соединений вообще?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, спасибо за вопрос, могу показать слайд. Есть специальный параметр, который называется индекс комбинации соединений, который оценивает, является ли комбинация полученных соединений синергетической, либо она просто является аддитивной, либо антагонистической. И в данном случае показано, что для соединений комбинационный индекс принимает значения, которые соответствуют именно синергетическому эффекту, то есть это именно синергия.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

А цитотоксичность соединений, что у Вас есть?

Мункуев Алдар Аюрович:

Цитотоксичность зависит от структуры, они варьируются от умеренно токсичных до нетоксичных, но в целом использовались низкие достаточно концентрации этих соединений в комбинации с топотеканом, поэтому в данном случае это именно синергетический эффект.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

А откуда берется синергия при ингибировании TDP1?

Мункуев Алдар Аюрович:

Возможно, механизм связан с тем, что производные камптотецина, топотекан и другие, являются ингибиторами топоизомеразы 1, и есть фермент тирозил-ДНК-фосфодиэстераза, которая исправляет те повреждения, которые наносятся противоопухолевыми препаратами типа топотекана. Поэтому суть в том, чтобы заингибировать фермент тирозил-ДНК-фосфодиэстеразу для того, чтобы проявить бóльший цитотоксический эффект топотекана.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

А еще будьте добры, у Вас там в конце был тест о выживаемости клеток какой-то. Хотела бы спросить, как Вы предполагаете цидопротекторную активность, за счет чего?

Мункуев Алдар Аюрович:

Цитопротекторная активность вообще коррелирует с данными антиоксидантной активности, то есть ингибирования процесса перекисного окисления липидов. Вероятно, это один из механизмов.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Алексей Васильевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Покажите, пожалуйста, слайд 20. Да, вот этот. Можете пояснить, как образуется соединение 153b, которое оксетан?

Мункуев Алдар Аюрович:

Возможно, здесь он образуется в процессе реакции оксирана, который образуется в реакционной смеси, с этим нуклеофилом, триметилсульфоксония иодидом.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Как образуется? У Вас есть какая-нибудь заготовка?

Мункуев Алдар Аюрович:

Заготовки нет, но там происходит нуклеофильная атака по оксирановому циклу с его раскрытием и последующая нуклеофильная атака атома кислорода, алкоксид-аниона с выделением диметилсульфоксида.

Член диссертационного совета – д.х.н., Ткачев Алексей Васильевич:

Ну ладно, ничего не понятно. Хорошо, спасибо.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Спасибо. У меня вот такой же вопрос был по этой реакции. Мне любопытно, во-первых, просто такой вопрос. Как часто вообще в реакции кетонов с триметилсульфоксоний иодидом образуются оксетаны?

Мункуев Алдар Аюрович:

Не очень часто, насколько я знаю, но это вообще один из методов синтеза оксетанов, да. То есть оксетаны, наверное, не так часто получают, но если получить нужно, то это один из способов получения. То есть можно брать избыток триметилсульфоксония иодида и нагревать смесь, которая содержит кетон и основание.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Понятно, ну вот Ваше объяснение я так немного представляю. Мне любопытно другое объяснение образования оксетана из оксирана. Есть какие-то у Вас объяснения о влиянии противоионов в щелочи? Вот у вас NaOH способствует образованию оксетанового цикла, да? А в случае с КОН такого нет продукта. Любопытный факт, есть какие-то объяснения?

Мункуев Алдар Аюрович:

Дело в том, что здесь состав смеси зависит еще от количества основания. Здесь, возможно, опечатка, потому что, когда мы изначально проводили эксперименты по оптимизации синтеза оксирана, стандартная методика заключалась в использовании NaOH. Но она приводила к неполной конверсии исходного кетона, поэтому мы решили заменить NaOH на КОН. И в таком случае образовывалась смесь двух продуктов, а именно оксирана и оксетана. В случае с NaOH тоже образуется оксетан, но не в таком количестве, как в случае с КОН. Здесь опечатка, извините.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Понятно, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, еще. Да, Алексей Яковлевич.

Член диссертационного совета – д.х.н., Тихонов Алексей Яковлевич:

У меня вопрос по восемнадцатому слайду. Ну, вот Вы выбрали, согласно литературным данным, и изучали биологическую активность, или синтезировали гидроксамовые кислоты. Что известно по амидам? И как изменяется активность при функционализации самой гидроксамовой группы?

Мункуев Алдар Аюрович:

Амиды, в смысле $-\text{CONH}_2$?

Член диссертационного совета – д.х.н., Тихонов Алексей Яковлевич:

Да, вместо гидроксамовой взять амиды соответствующие. Что известно по ним?

Мункуев Алдар Аюрович:

Известно, что они хуже хелатируют ион цинка.

Член диссертационного совета – д.х.н., Тихонов Алексей Яковлевич:

То есть такие данные есть?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, и карбоновые кислоты тоже. То есть они ингибируют, но хуже, да. Поэтому там наиболее активны именно гидроксамовые кислоты. И сейчас достаточно новое направление, меркаптоацетамидная группа, которая...

Член диссертационного совета – д.х.н., Тихонов Алексей Яковлевич:

И по синтетическим модификациям гидроксамовой кислоты. Именно сама гидроксамовая кислота, либо продукт алкилирования, ацилирования. Что известно?

Мункуев Алдар Аюрович:

Так, сейчас я попытаюсь вспомнить. Я таких данных не знаю, но вероятно, наличие каких-либо других групп при атоме кислорода будет способствовать отталкиванию, и ингибирующая активность будет хуже для таких соединений.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Виктор Михайлович.

Член диссертационного совета – д.х.н., Карпов Виктор Михайлович:

Вот у Вас в заключении написано: «показано, что состав реакционной смеси определяется термодинамической стабильностью образующихся продуктов в условиях обратимости протекания реакции». Не получается ли это, раз условия обратимости реакции, это равновесие, а понятно, что в условиях термодинамического равновесия, конечно, определяется термодинамикой соединения. Это странно вот это.

Мункуев Алдар Аюрович:

Спасибо. Будем иметь в виду на будущее.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

А можно слайд с цитопротекторной активностью опять. Какие линии клеток и концентрация веществ?

Мункуев Алдар Аюрович:

Линии клеток – это нейронально подобная культура клеток, IMR32, кажется. То есть это нейронально подобные клетки, чтобы протестировать именно на них. Концентрация, по-моему, 100 микромоль.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

А в агрегации амилоидов?

Мункуев Алдар Аюрович:

Там тоже, да. Это стандартная концентрация.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Еще вопросы, пожалуйста. По органической химии, по медицинской химии. Все. Устали? Достаточно? А почему использовался в качестве вшивающего агента ТЗР? Не совсем стандартный реагент.

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, это хороший вопрос. У нас он был, это во-первых. Во-вторых, дело в том, что циклоангидрид пропанфосфоновой кислоты при реакции с карбоновыми кислотами и дальнейшее его взаимодействие с аминами дает раскрытый ациклический продукт – фосфонат, который растворим в воде и от которого легко избавиться просто экстракцией. То есть это один из основных его преимуществ в данном случае. Наряду с тем же самым EDC, который мы тоже использовали, там есть амин, который протонируется и в воду уходит. То есть это такие удобные конденсирующие агенты, которые можно применять для синтеза.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Угу, понял.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга

Анатольевна:

Еще один вопрос, пожалуйста. Вот по нейропротекторным агентам, после проведенной Вами работы можете ли Вы сформулировать, что нужно делать дальше,

чтобы получить все-таки агент, который ближе к контролю будет или даже лучше. То есть какие-то закономерности, что нужно использовать?

Мункуев Алдар Аюрович:

Хороший вопрос. Какие дальше шаги? В целом, если посмотреть на антиоксидантную активность, то данные соединения даже лучшей активностью обладают. Насчет агрегации бета-амилоида, наши соединения привели более умеренную антиагрегационную активность. Дело в том, что данные свойства практически никак не моделируемы, потому что сам бета-амилоид имеет нерегулярную структуру и механизм ингибирования тоже непонятен. Здесь просто так получилось, поэтому в данном случае никак это исправить невозможно. Но дело в том, что вообще ингибирование гистоновых деацетилаз связано с подавлением агрегации бета-амилоида. Там есть какой-то опосредованный механизм, который снижает агрегацию бета-амилоида до образования сенильных бляшек. Это просто дополнительные свойства, которым могло бы обладать, а могло бы не обладать. В принципе, это не настолько важно. Важнее, конечно, именно ингибирование гистоновых деацетилаз, потому что вся работа строится именно на этом. И дизайн соединений основан на фармакофорной модели этих ингибиторов гистоновых деацетилаз.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Можно следующий слайд? А, нет, тогда назад. А вот обучающий для меня. А что такое сумоилирование?

Мункуев Алдар Аюрович:

Сумоилирование – это процесс посттрансляционной модификации белков. SUMO – это маленький белок, никакого отношения к борьбе сумо он не имеет. SUMO расшифровывается как Small ubiquitin-like modifier. И этот процесс связан с ковалентным присоединением этого небольшого белка, SUMO, к белковым субстратам, и это влияет на их активность и стабильность. Таким образом, мы проверили, ингибируют ли они этот процесс.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

То есть такой опосредованный подход по изучению активности HDAC?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Причем всех, да? Там не какой-то конкретный ажиотаж?

Мункуев Алдар Аюрович:

Ну, в принципе, можно всех, да. Но вообще там надо все-таки смотреть, как конкретное сумоилирование влияет на активность. Все-таки, наверное, не для всех.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

А вот здесь вот то есть когда имеется вот здесь то, что написано, какие номера HDAC могут быть задействованы?

Мункуев Алдар Аюрович:

Здесь в данном случае первая использовалась, потому что была в наличии. Дело в том, что у наших биологов на данный момент нет возможности протестировать напрямую активность, поэтому используют такой опосредованный способ.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин

Петрович:

Еще вопросы?

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

У меня вопрос, где был у Вас слайд про обратимость реакции тиа-Михаэля. Да, вот в этом нижнем углу. Правильно я понимаю, что если Вы говорите о реакции тиа-Михаэля, то переход вот этого соединения В в А под действием ТЗР и пиридина должен сопровождаться сначала разрывом связи сера-углерод, который с циклогексановым фрагментом...

Мункуев Алдар Аюрович:

Вероятно, да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

А как это вот происходит? Как-то не могу уловить. Как, каким образом это может происходить по действиям этих реагентов? Каким образом?

Мункуев Алдар Аюрович:

Здесь сложно сказать, но вообще известно, что реакции Михаэля бывают обратимы, то есть в этом смысле нет ничего удивительного.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

Погодите, нет. Реакция Михаэля, она, да, бывает обратима, но когда там в бета-положении к приходящей, так скажем, группе есть акцептор, а тут-то акцептора вроде как нет?

Мункуев Алдар Аюрович:

Это да, хороший вопрос. Затрудняюсь ответить. Мы не исследовали механизм этот. То есть это вот такой факт, который был показан экспериментально, что при нагревании одного выделенного диастереомера образуется смесь. А механизм и конкретное влияние циклоангидрида пропанфосфоновой кислоты или пиридина, непонятны, да.

Член диссертационного совета – д.х.н., Артемьев Александр Викторович:

То есть, может тогда не стоит говорить, что это вот реакция *тиа*-Михаэля обратимая? Может, какие-то более хитрые какие-то превращения, а не реакция *тиа*-Михаэля, ретро-*тиа*-Михаэля происходит?

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, хорошо, мы подумаем, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, Олег Васильевич. Наверное, это финальный вопрос.

К.х.н., Ардашов Олег Васильевич:

А там просто не может быть енолят, через енолят, основание же у Вас отрывает...

Мункуев Алдар Аюрович:

Пиридин недостаточно сильно основание, чтобы депротонировать альфа-положение амидов, у него там рКа порядка 25 или выше, а у пиридина порядка 5, то есть разница на 20 порядков, это слишком маловероятно.

К.х.н., Ардашов Олег Васильевич:

А за счет чего тогда Михаэль обратимый, то есть там тоже же основания нужны?

Мункуев Алдар Аюрович:

Вопрос хороший, да. Мы не изучали механизм.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Так, ладно, я думаю, достаточно. Спасибо, Алдар Аюрович. Теперь слово предоставляется научному руководителю, Евгению Владимировичу Суслову, зам. директора нашего института.

К.х.н. Суслов Евгений Владимирович:

Добрый день, вернее, утро, уважаемые коллеги, члены диссертационного совета, уважаемые оппоненты, друзья и все сочувствующие. В отношении Алдара

Аюровича у меня только эпитеты в превосходной степени: замечательный, отличный, великолепный. Замечательный студент, отличный аспирант, и, на мой взгляд, уже великолепный сформировавшийся исследователь.

В личном качестве Алдара Аюровича мог бы отнести его вьедливость, а его критический подход к поставленным задачам. При этом эти качества не перетекают в некую степень занудства, с ним интересно общаться на темы, как по науке, так и по жизни. Еще один момент хотел бы отметить, что, как Вы видели, часть работы Алдара Аюровича посвящена поиску новых соединений, которые бы могли помочь в терапии болезни Альцгеймера. Сегодня день рождения этого замечательного врача, открывшего эту болезнь. Еще одним качеством Алдара Аюровича является его великолепная трудоспособность. Здесь, в диссертации, три статьи и один патент. А всего за время работы в институте Алдар участвовал в создании как соавтор 11 статей и двух патентов. Считаю, что по совокупности всего, проделанной работы и всему остальному, Алдар достоин присуждения ему искомой степени кандидата химических наук по двум специальностям – по органической химии и по медицинской химии.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Евгений Владимирович. Слово предоставляется Ольге Анатольевне для оглашения документов, поступивших в адрес Совета.

Ученый секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна:

Я ознакомлю Вас с заключением организации, в которой выполнялась диссертация, это Новосибирский институт органической химии, наш институт. В заключении указано, что диссертация выполнена в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений. Соискатель работал в НИОХ СО РАН с сентября 2016 года в должности лаборанта, с июня 2019 года в должности инженера в Лаборатории направленных трансформаций природных соединений. Затем с сентября 2019 года переведен на должность младшего научного сотрудника. В июне 2019 года Мункуев Алдар Аюрович окончил Новосибирский государственный университет, факультет естественных наук по специальности «фундаментальная и прикладная химия».

С 1 сентября 2019 года зачислен на обучение в очную аспирантуру НИОХ СО РАН по направлению подготовки «химические науки». С 9 декабря 2022 года переведен на обучение по программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре, реализуемых в соответствии с Федеральными государственными

требованиями по научной специальности «органическая химия». По настоящее время, время выдачи этого заключения, обучается в очной аспирантуре. Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2024 году. Тема диссертационной работы утверждена на заседании Ученого совета в 2019 году. На предзащите отзыв рецензента доктора химических наук Газизова Альмира Сабиновича, отзыв на диссертационную работу, положительный. По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Тема, освещаемая в диссертационной работе, является актуальной. В работе присутствует научная новизна теоретическая значимость работы и практическая значимость. Используются различные методы органической химии, а также установления строения веществ. Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Достоверность результатов подтверждается также независимой экспертизой опубликованных материалов в рецензируемых научных изданиях и апробации на российских и международных конференциях. Прделанная диссертационная работа соответствует паспорту специальности «органическая химия» и специальности «медицинская химия». По диссертационной работе опубликованы три статьи в рецензируемых научных изданиях и тезисы семи докладов, а также получен один патент на изобретение. Во всех публикациях вклад, внесенный соискателем в химическую часть исследования, является основным. Представленные в работе результаты получены автором или при его непосредственном участии. Соискателем осуществлены поиск, анализ и обобщение научной литературы по теме диссертации, планирование и проведение всех химических экспериментов, хроматографическое разделение реакционных смесей, выделение новых индивидуальных соединений, а также структурная идентификация веществ с использованием спектральных данных. Автором внесен существенный вклад в формирование общего направления работы и подготовку научных публикаций по теме исследования. Соискатель осуществлял подготовку всех публикаций к печати и представлял доклады по теме диссертационной работы на научных конференциях. Опубликованная работа достаточно полной отражает содержание диссертационной данной работы. Мункуев Алдар Аюрович являлся исполнителем бюджетного проекта по программе фундаментальных научных исследований, а также двух грантов РНФ. Диссертационная работа рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям «органическая химия» и «медицинская химия». Заключение принято на заседании семинара Отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии.

Присутствовало 57 человек, 23 кандидата наук, 6 докторов. Результаты голосования: «за» – 57. Подписано председателем семинара, доктором химических наук, профессором Эльвирой Эдуардовной Шульц и секретарем семинара. Утверждено директором нашего института, профессором Еленой Григорьевной Багрянской.

Заклучение ведущей организации. Ведущей организацией у нас является Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. В отзыве ведущей организации сообщается, что диссертационная работа обладает актуальностью. Далее в отзыве ведущей организации подробно анализируется структура диссертаций, поглавно. Отмечается, что представленная Алдаром Аюровичем работа является завершенным исследованием, сочетающим высокий теоретический и экспериментальный уровень. Теоретическая и практическая ценность проведенного исследования связана с разработкой удобных методов синтеза большого ряда полифункциональных соединений на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты и тщательным биологическим тестированием, включая молекулярный докинг и *in vitro* исследование, что соответствует паспорту обеих специальностей. Содержание автореферата в полной мере соответствует содержанию диссертационной работы. Научная новизна, практическая значимость и достоверность результатов исследования подтверждены публикациями трех научных статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, и одним патентом на изобретение.

Поводов для принципиальной критики работа Алдара Аюевича не вызывает. Вместе с тем, по содержанию диссертации автореферата возникли некоторые вопросы для обсуждения на заседании Диссертационного совета:

1. В литературном обзоре приведены схемы маленькие, а таблицы, напротив, большие. Маленькие схемы затрудняют чтение схем.

2. Расшифровка соединений из списка повторяется и в тексте. Некоторые сокращения приведены как в английском, так и в русском языках. Например, ДМФА и DMFA, Hz и Гц.

3. На странице 60 некорректное сравнение S-алкилированного и N-алкилированного триазолов.

4. На странице 61 вместо 127 надо обозначить 127a.

5. На странице 62 вовсе не рассматривается, вероятность кето-енольной таутомерии в соединениях 128a,b, C⁶-α-углеродный атом по отношению к кетогруппе, следовательно H⁶-чувствителен к pH, поэтому игнорировать этот факт не совсем правильно.

6. На странице 70 о каком атоме углерода C^3 идет речь?

7. В экспериментальной части на странице 102, в описании методики для соединений 111 приведены объемы жидкостей как в мкл, так и мл. Корректнее было бы привести все или в мкл или в мл.

8. В автореферате, на странице 12, на схеме 5 запутана нумерация соединений.

Указанные замечания носят редакционный характер и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы. В целом, диссертация Мункуева Алдара Аюровича соответствует паспортам по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.16 – медицинская химия и является законченным исследованием. По актуальности, новизне и практической значимости отвечает требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пунктах 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, а ее автор, Мункуев Алдар Аюрович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям «органическая химия» и «медицинская химия». Диссертация Мункуева содержит решение задач, имеющих существенное значение для органической и медицинской химии. Осуществлён синтез комбинаторной библиотеки новых адамантановых производных, содержащих центральный триазольный блок, монотерпеновые фрагменты, которые перспективны для лечения нейродегенеративных и онкологических заболеваний. Настоящий отзыв обсужден и утвержден на общеинститутском семинаре Уфимского института химии, подписан Файзуллиной Лилией Халитовной, доктором химических наук по специальности «органическая химия», исполняющей обязанности заведующей Лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского института химии Уфимского Федерального исследовательского центра. Отзыв утвержден временно исполняющим обязанности руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук Шаяхметовым Ильдусом Фаатовичем.

И у нас три отзыва на автореферат. Первый отзыв подписан Генеральным директором научно-производственного центра «Фитохимия», заслуженным деятелем Республики Казахстан, лауреатом Государственной премии в области науки и техники, академиком Национальной академии Республики Казахстан, доктором химических наук, профессором Адекеновым. Отзыв положительный, без замечаний.

Следующий отзыв подписан заведующим Кафедрой органической химии Самарского государственного технического университета, доктором химических наук

по специальности «органическая химия», профессором Юрием Николаевичем Климочкиным. Отзыв положительный, без замечаний.

И еще один отзыв, подписанный доктором химических наук, доцентом, исполняющим обязанности заведующего кафедрой органической химии Волгоградского государственного технического университета Бурмистровым Владимиром Владимировичем.

В качестве замечаний по диссертационной работе можно отметить следующее:

1. В схеме 4 (стр. 12) приводится синтез диастереомеров 128a и 128b в соотношении 1:0.7 и указано, что структура 128b подтверждена методом РСА. Каким образом проводилось разделение диастереомеров?

2. В разделе 5 (стр. 20-21) приводятся данные по нейропротекторной активности синтезированных соединений. Однако не приводятся препараты сравнения, что не позволяет оценить величину данной активности.

Данные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не влияют на высокую оценку рецензируемой работы.

Пожалуйста, Алдар Аюрович, ответьте на замечания ведущей организации и Бурмистрова.

Мункуев Алдар Аюрович:

Насчет первого замечания в целом согласны. Действительно, можно было схемы сделать покрупнее. В дальнейшем учтем в работе.

Насчет второго тоже согласны. Действительно, некоторое количество таких опечаток присутствует и в докладе, мы постарались от них избавиться.

Насчет третьего, про некорректное сравнение. Дело в том, что здесь в таблице приведены характерные значения хим. сдвигов протонов и атомов углерода для полученных соединений, а также для N,N-замещенного триазинолтиона, описанного в литературе, чтобы наглядно показать разницу между химическими сдвигами S- и N-замещенных соединений. Поэтому, на наш взгляд, данное сравнение весьма корректное.

На странице 127, да, с замечанием согласны - насчет четвертого пункта.

По поводу пятого, на наш взгляд, основность пиридина недостаточна для депротонирования альфа-положения амидной группы, но в целом мы согласны с тем, что можно было бы это указать в тексте.

На странице 70: о каком атоме углерода идет речь? Речь идет об этом атоме углерода, который здесь показан красной стрелочкой. Это атом углерода C-3 группы SCN 1,2,4-триазола.

Так, насчет седьмого пункта - согласны. Действительно, можно было все это в одних единицах привести. И на счет восьмого, действительно, это опечатка, учтем на будущее.

Насчет замечания Бурмистрова Владимира Владимировича. Разделение диастереомеров проводилось методом колоночной хроматографии на силикагеле. С пятым пунктом, а точнее со вторым, мы согласны. Действительно, с замечанием согласны и в докладе мы постарались это исправить, добавив в презентацию референсное значение для соединения 17, соединения-прототипа.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Принимаем? Хорошо, тогда переходим к следующему пункту, это выступление официальных оппонентов. Первый оппонент – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории элементоорганического синтеза имени Пудовика Института органической и физической химии имени Арбузова, Газизов Альмир Сабирович, который нашел возможность приехать к нам, за что ему большое спасибо.

Официальный оппонент - д.х.н. Газизов Альмир Сабирович:

Добрый день, уважаемые коллеги, скорее доброе утро.

В первую очередь, я хочу выразить благодарность Диссертационному совету за возможность оппонировать эту работу. Работа очень интересная, работа мне понравилась. Я, с вашего позволения, не буду пересказывать важность, актуальность и прочее. Я думаю, всем находящимся в этом зале это очевидно. И не буду повторять содержание самой работы, только что был замечательный доклад. Я думаю, лучше я повторю ее вряд ли. Что мне понравилось в работе, поскольку я был еще и рецензентом этой работы, на что я в первую очередь обратил внимание. Работа очень тщательно выполнена и очень аккуратно и тщательно оформлена. На самом деле, я, наверное, впервые вижу такую настолько детально и тщательно оформленную и выполненную работу. Алдар Аюрович на самом деле выполнил огромный объем синтетической работы. Такая-то добротная, классическая органическая химия. И в то же время эта органическая химия совершенно четким и явным образом направлена на решение проблем медицинской химии. То есть очень цельная, компактная и в то же время очень красивая работа. Но, конечно, как и ко всякой большой работе, к этой работе у меня тоже появились некоторые замечания. И эти замечания я сейчас озвучу.

Первые несколько, они относятся, собственно, к органической химии, поскольку, как я уже говорил, органическая часть занимает значительный объем

работы. Во-первых, интересно, от каких факторов зависит хемоселективность реакций, которые приведены на схемах 53 и 54? Это атака электрофила на либо атом серы, либо атом азота при алкилировании и ацилировании вот этих соединений. На пальцах, наверное, трудно показать, но они были в докладе. И возможно ли регулировать направление этих процессов, получая таким образом региоизомерные продукты из одних и тех же исходных соединений? То есть можно ли сделать так, что если мы захотим – алкилируем по сере, захотим – алкилируем по азоту?

Ну и второй вопрос, он тоже связан с этими же соединениями. В ряде случаев при алкилировании наблюдались более низкие выходы для некоторых соединений, и возникает вопрос, с чем это связано, и наблюдалось ли в этом случае образование каких-либо побочных продуктов?

Еще один вопрос, он связан с диастереомерами, которые вызвали здесь всеобщий интерес, прозвучало много вопросов, и у меня он тоже есть. При описании эксперимента по изомеризации вот этих двух диастереомерных соединений приведено их соотношение, это понятно, но, к сожалению, из описания эксперимента неясно, является ли это соотношение равновесным. То есть было ли достигнуто термодинамическое равновесие? И поскольку рядышком в работе есть расчетные данные по энергии этих диастереомеров, возникает второй вопрос: насколько вот это диастереомерное соотношение соответствует распределению Больцмана с учетом этих энергий? Поскольку если бы оно соответствовало, то это было бы серьезным доводом в пользу корректности проведенных расчетов.

В ходе синтеза одного из соединений, 137, в качестве катализатора использовалась оптически чистая камфорсульфоновая кислота. Очень интересно, какими соображениями руководствовался автор работы при выборе катализатора, поскольку обычно оптически чистые кислоты используют при попытке получить что-то стереоселективно, но в структуре продукта стереоцентры отсутствуют.

На странице 72 при обсуждении данных таблицы 8 отмечается, что при увеличении количества кратных связей в монотерпеновом фрагменте способность соединений 124 ингибировать фермент TDP1 снижается. То есть, фактически, при увеличении конформационной жесткости монотерпенового фрагмента снижается его способность к ингибированию фермента. Можно ли из этого такой вывод сделать из таких данных? И тут же скажу, что точно такая же тенденция отмечается и в отношении соединений 130 и 137. Это циклические соединения, увеличение размера цикла, следовательно, и увеличение конформационной гибкости этого цикла положительно сказывается на способности соединений ингибировать фермент TDP1.

В таблицах 8 и 11 приведены данные по ингибированию фермента TDP1 и по цитотоксичности соединений по отношению к клеточной линии HeLa. Обращает на себя внимание, что наиболее активные ингибиторы фермента являются наименее токсичными в отношении этой клеточной линии. И, наоборот, наибольшей цитотоксичностью обладают наименее активные ингибиторы. Вот тут в таблице, к сожалению, отсутствуют данные для наименее активного ингибитора, но, тем не менее, возникает вопрос: имеет ли вот такая вот наблюдаемая корреляция под собой какие-либо основания и какими соображениями ее можно, если вообще это можно, объяснить?

Ну и несколько замечаний, уже больше оформительских. На странице 59 при обсуждении спектров ЯМР в соединении 124 отмечается, что в спектрах наблюдается, цитирую: «...сигнал, отвечающий диастереотопным протонам метиленовой группы». Это вызывает некоторое недоумение, потому что сигналов должно быть два, по одному на каждый протон. Но в экспериментальной части эти сигналы описаны верно, так что это скорее опечатка, нежели ошибка.

Ну и ряд оформительских недочетов в работе имеется. Так, на странице 56 стоило бы изобразить побочный продукт, о котором говорится в тексте. В таблицах 17 и 18 отсутствуют формулы соединений, что затрудняет восприятие. Достаточно неудачные выражения имеются, например «магистральный способ создания». Лучше было написать основной метод синтеза. Ну и так далее. В целом, как я уже говорил, работа оформлена весьма тщательно, и число таких недочетов очень мало.

Ну, и в заключение надо сказать, что, учитывая актуальность, научную и практическую значимость представленной работы, достоверность полученных результатов, обоснованность выводов, считаю, что диссертационная работа «Синтез ингибиторов TDP1 и потенциальных нейропротекторных агентов на основе адамантановых производных триазолов, содержащих монотерпеновые фрагменты» полностью соответствует пунктам 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Мункуев Алдар Аюрович, безусловно заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по специальностям 1.4.3 – органическая химия и 1.4.16 – медицинская химия. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо большое, Альмир Сабирович. Алдар Аюрович.

Мункуев Алдар Аюрович:

Прежде всего, хотелось бы поблагодарить Газизова Альмира Сабировича за внимательные прочтение, за ценные советы, рекомендации и замечания в ходе прочтения. Работа действительно, очень ценная была проведена работа.

Так, насчет первого пункта. Насколько мы понимаем, хемоселективность реакции в данном случае зависит главным образом от природы электрофила. Алкилирование бромпроизводными дает S-замещенные продукты, поскольку это орбитальный контроль, в то время как ацилирование приводит к образованию N-производных, это зарядовый контроль. И регулировать направление в данном случае возможно только с помощью подбора соответствующего электрофильного агента. Других способов, по крайней мере, в литературе мы не нашли.

Насчет второго пункта. Более низкий выход указанных соединений связан с тем, что в данном случае в реакцию с триазолинтионом вводились бромпроизводные сразу после выделения, без дополнительной очистки, что, в общем-то, снижало в некоторой степени выходы этих соединений.

Насчет третьего пункта. Да, действительно, расчетное значение, которое было приведено, точнее, энергии их были приведены, и расчетное соотношение данных диастереомеров составляет примерно 1:0.89, что, в общем, достаточно хорошо согласуется с экспериментально полученными данными.

Так, насчет четвертого пункта. В данном случае мы руководствовались, прежде всего, соображениями доступности реагента. В наличии в нашей лаборатории была только (+)-камфорсульфоновая кислота, а не ее рацемическая форма, поэтому использовали именно ее.

Так, насчет пятого пункта. Действительно, в данном случае наблюдается такая тенденция. Можно сделать вывод, что на активность влияет действительно конформационная гибкость, как гетероциклического фрагмента, так и монотерпенового остатка.

Так, шестой пункт. На наш взгляд, в данном случае, нет никакой связи между активностью в отношении TDP1 и токсичностью соединений в отношении клеток Hela. В литературе описано большое количество работ по созданию нокаутных по TDP1 линии клеток или мышей, в которых показано, что дефицит TDP1 в целом переносится хорошо, а обратной корреляции здесь нет тем более.

Насчет седьмого пункта. Да, действительно, эта опечатка в тексте, должно быть: «...сигналы, отвечающие дистереотопным протонам метиленовой группы».

Ну и насчет восьмого пункта, действительно, согласны, есть некоторые неточности, с замечанием полностью согласны. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Альмир Сабинович, удовлетворены? Спасибо. Тогда слово предоставляется второму оппоненту, это Калинин Станислав Алексеевич, кандидат химических наук, старший преподаватель Кафедры медицинской химии Лаборатории синтеза биоактивных малых молекул Института химии Санкт-Петербургского Государственного университета. Станислав Алексеевич участвует в нашем заседании удаленно в это раннее для Санкт-Петербурга время, за что ему большое спасибо. Вы нас слышите?

Официальный оппонент - к.х.н. Калинин Станислав Алексеевич:

Да, здравствуйте. Вы меня слышите?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Да, мы Вас тоже слышим. И видим.

Официальный оппонент - к.х.н. Калинин Станислав Алексеевич:

Спасибо большое. Да, я присоединюсь к Альмиру Сабиновичу и начну с того, что это действительно работа, которая была очень тщательно проведена и очень скрупулезно оформлена и выверена. Я получил истинное удовольствие при ознакомлении с этой работой и обсуждении ее с соискателем. Безусловно, соискателем проделан значительный объем синтетической работы для получения малых молекул с биологической активностью, которая была задана целями работы, и это свидетельствует о высокой квалификации соискателя в области именно органической химии. Дизайн соединений был поддержан рациональными методами, проведен был молекулярный докинг, и эта часть раскрывает соискателя со стороны специалиста в области медицинской химии. Методы синтеза, которые были использованы в работе, были тщательно оптимизированы, выходы соединений варьировались от умеренных до высоких, и в целом выбранные подходы вопросов не вызывают.

Профилирование соединений в отношении тирозил-ДНК-фосфодистеразы 1 является исчерпывающим и соответствует современным промышленным и академическим стандартам. Показана синергетическая активность этих соединений в отношении раковых клеток в применении с комбинацией с ингибитором топоизомеразы 1, и это на самом деле отражает современные тенденции в области разработки противораковых агентов, потому что не всегда монотерапия оказывается эффективной, и часто моноагенты проявляют значительные токсические эффекты, которые ограничивают их применение. Соответственно, разработка комбинированной

терапии – это, безусловно, наиболее современный подход сегодня. Касательно нейропротекторных свойств: выбран достаточно широкий ряд эссе, которые подтверждают активность синтезированных соединений, и, в целом, их потенциал в этой области также не вызывает вопросов. Я перейду, наверное, к некоторым замечаниям, которые у меня возникли к работе.

Прежде всего, я бы хотел обратить внимание на то, что триазолинтионы, синтезированные в работе, рассматриваются как биоизостеры ранее полученных соединений. Здесь у меня вопрос, какие свойства, в частности, улучшают биоизостерная замена в сравнении с предыдущими известными аналогами. Есть ли какое-то выраженное влияние на метаболическую стабильность физико-химические свойства, токсичность или спектр побочных активностей в живых системах? Я считаю, что вот такая оценка позволила бы снизить риски проекта при разработке соединений, который действительно направлен на клиническое применение.

Немножечко хотелось бы больше раскрыть аспект рационального дизайна соединений. Докинг-позы недостаточно подробно, на мой взгляд, обсуждены в работе. И момент с интерпретацией взаимосвязи «структура-активность» для полученных соединений, он также, на мой взгляд, несколько недостаточно поддержан рациональными методами.

К сожалению, таким небольшим недостатком работы является отсутствие профилирования полученных соединений в отношении непосредственно ферментативной активности гистондеацетилаз. И я так понял, что это связано с текущей ситуацией, с поставками материалов и реагентов. Тем не менее, безусловно, это является перспективой для развития данного исследования.

В тексте присутствуют незначительные опечатки и неточные формулировки. Но все перечисленное, на мой взгляд, никаким образом не влияет на квалификационный аспект диссертационной работы. И, учитывая высокую актуальность работы, высокую социальную значимость заболеваний, терапевтические мишени, выбранные автором, новизну дизайна структур и того факта, что в отношении этих структур защищена интеллектуальная собственность, высокого качества литературного обзора, экспериментальной части, строгого рассмотрения результатов в диссертации и, собственно, обоснованности всех положений, вынесенных на защиту, я считаю, что диссертационная работа Алдара Аюровича соответствует всем требованиям, которые предъявляются к квалификационным работам по специальностям «органическая химия» и «медицинская химия». И, безусловно, Алдар Аюрович заслуживает присуждения степени кандидата химических наук по этим специальностям. Спасибо.

Спасибо большое, Станислав Алексеевич. Алдар Аюрович, ответьте, пожалуйста, на вопросы.

Мункуев Алдар Аюрович:

Да, прежде всего, хотелось бы поблагодарить нашего второго оппонента, Калинина Станислава Алексеевича, за внимательное прочтение диссертации и за ценные советы и рекомендации, которые были даны.

Так, насчет первого пункта. Действительно, с данным замечанием мы согласны. Стоит отметить, что в литературе отсутствуют примеры применения данного фрагмента в качестве биоизостерной замены сложной эфирной, амидной или тиаамидной групп. И поэтому в работе, вообще говоря, мы этот термин по отношению к данному фрагменту не употребляли, хотя естественным образом это подразумевалось.

Так, второй пункт. Насчет второго пункта, с замечанием мы согласны. Здесь приведены некоторые данные для оценки физико-химических свойств. Были посчитаны некоторые дескрипторы для синтезированных соединений, так и ранее полученных сложных эфиров и тиаамидов и значение Stars, которое определяет количество значений свойств или дескрипторов, выходящих за пределы 95%-диапазона аналогичных значений для известных лекарств. Это такая общая оценка соответствия требованиям ADME. И вот значения Stars для наших соединений варьировались в диапазоне от 0 до 1, в то время как для сложных эфиров и тиаамидов в районе от 1 до 5, что, в общем, указывает на улучшение физико-химических параметров при замене на 1,2,4-триазоло-тиольный фрагмент. Данные расчеты были выполнены в программе Schrödinger с использованием модуля QikProp.

Третье замечание. Что касается метаболической стабильности, то вот здесь я привел некоторые литературные данные по оценке *in vitro* сложных соединений, которые содержат вот такие S-алкилированные 1,2,4-триазолы, и в которых показано, что для этих соединений характерны довольно высокие значения печеночного клиренса и низкие значения периода полупревращения. В общем, основные сайты метаболической трансформации в данном случае – это N-деметилование и окисление тиаэфирного фрагмента, которое здесь показано на слайде, снизу схема. Вероятно, аналогичные метаболические превращения будут и у наших соединений за исключением N-деметилирования, и в дальнейшем мы планируем осуществить окисление тиаэфирной группы до сульфоксида и сульфона с целью оценки влияния на

ингибирующую активность. И стоит при этом отметить, что данные соединения обладают высокой стабильностью в плазме крови и с высокими значениями периода полупревращения, что является плюсом.

Насчет третьего пункта. С замечанием согласны, действительно на рисунке 10 было приведено соединение 124h, которое содержит (+)-камфоленовый заместитель, которое здесь указано на слайде. Что касается подписей, то при написании диссертации мы руководствовались ГОСТом Р 7.0.11-2011 (Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления), в котором отсутствует информация о том, что подписи к рисункам и схемам являются обязательными. Но в целом мы согласны с тем, что это улучшило бы восприятие работы.

Насчет четвертого пункта. Действительно, в данной работе приведены данные об опосредованном определении ингибирующей активности полученных соединений в отношении гистоновых деацетилаз. И это связано с тем, что в настоящий момент у наших коллег отсутствует возможность прямого определения на чистом ферменте. Поэтому были приведены именно эти данные.

По поводу препарата сравнения. Действительно, для данных по ингибированию сумоилирования препарат сравнения был приведен в тексте диссертации, а для остальных соединений с замечанием согласны. И в докладе мы постарались это исправить, добавив в презентацию значение для соединения-прототипа 17.

Ну и пятый пункт действительно, да. С замечанием согласны, присутствуют некоторые неточности в формулировках. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, Алдар Аюрович. Станислав Алексеевич, удовлетворены?

Официальный оппонент - к.х.н. Калинин Станислав Алексеевич:

Абсолютно. Очень проактивный подход к ответу на вопросы, это очень порадовало. Спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо большое. Так, этот пункт мы закончили. Теперь переходим к следующему – общей дискуссии. Кто хотел бы выступить?

Член диссертационного совета – д.х.н., Малыхин Евгений Васильевич:

С точки зрения работы, которую выполнил претендент, претензий нет никаких. К нему тоже нет никаких претензий. То есть я, безусловно, буду голосовать «за». Но во всей работе какая-то рафинированность существует в том смысле, что вот слева висит

адамантильный фрагмент и ничего о нем не сказано. Зачем он вообще нужен? И какую роль он во всей этой истории играет? Вот я попытался нарисовать другое производное, в котором есть тоже вторичные углероды, третичные углероды. Вот, пожалуйста. Если бы в работе, вообще в развитии работы было бы показано, что сия структура имеет как остаток нулевое значение по сравнению с адамантилом, мне бы как химику-органику стало приятно.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо, да. Есть куда развиваться. Так, еще кто-нибудь хочет выступить? Ольга Ивановна.

Член диссертационного совета – д.х.н., Яровая Ольга Ивановна:

Я хотела бы сказать, что, наверное, это пример такой совершенно великолепной работы, которая сочетает в себе широкое разнообразие применения органических методов синтеза целевых соединений. Очень глубокое понимание нашим соискателем мишеней действия целевых соединений, которые были синтезированы. Я призываю всех голосовать «за» и буду точно голосовать «за». Считаю, что Алдар совершенно точно достоин присуждения по этим специальностям. Еще могу сказать Вам, что он великолепно сдал экзамен по медицинской химии.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Да, Елена Григорьевна.

Член диссертационного совета – д.ф.-м.н., Багрянская Елена Григорьевна:

Я, знаете, хотела сказать, что Алдар Аюрович должен был у нас защищаться в прошлом году. И мы так сильно его пытались его убедить, но у него четкое было направление, что он хочет защищаться по двум специальностям. И вот когда сегодня я услышала о том, насколько вычищена диссертация, насколько хорошо она оформлена и какую огромную работу он сделал, это вызывает большое уважение. Так что я также призываю всех голосовать «за». По-моему, замечательная совершенно работа и вот это очень приятно. Это первая кандидатская работа в нашем диссоте по медицинской химии. У нас уже была докторская диссертация. То есть видно, что мы не зря эту специальность ввели в наш Совет. Так что, по-моему, замечательная совершенно работа. Здорово.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Да, это у нас дебютная работа по двум специальностям – органической химии и медицинской химии. На мой взгляд, дебют удался. Работа интересная и качественная с точки зрения органической химии и с точки зрения дизайна соединений для медицинской химии. И соединения действительно проявили существенную биологическую активность. И видно, куда развиваться. На мой взгляд, в этом случае нет никаких сомнений, что Алдар соответствует квалификации по обеим специальностям. И сейчас ему предоставляется заключительное слово.

Мункуев Алдар Аюрович:

Прежде всего, хотелось бы поблагодарить оппонентов Газизова Альмира Сабировича и Калинина Станислава Алексеевича за внимательное прочтение диссертации и за крайне ценные комментарии по работе. Мы обязательно учтем их в будущем в нашей дальнейшей работе.

Особую благодарность хочется выразить научному руководителю Суслову Евгению Владимировичу за постановку задач, помощь в их реализации и всестороннюю поддержку, а также Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации.

Хочется также поблагодарить всех сотрудников Лаборатории направленных трансформаций природных соединений и Лаборатории физиологически активных веществ за ценные советы, помощь в получении экспериментальных навыков и создание комфортной рабочей атмосферы. Отдельные слова благодарности хочется выразить Цыпышеву Дмитрию Олеговичу за проведение молекулярного моделирования.

Отдельные слова благодарности выражаю коллективу Лаборатории биохимии патологических процессов ИФАВ ФИЦ Проблем химической физики и медицинской химии РАН под руководством Негановой Маргариты Евгеньевны за проведение биологических испытаний по нейропротекторной активности полученных соединений, а также наших коллег из Института химической биологии и фундаментальной медицины за определение ингибирующей активности и цитотоксических эффектов наших соединений.

Также благодарю Гатилова Юрия Васильевича за проведение рентгеноструктурного анализа некоторых производных и всех сотрудников центра спектральных исследований НИОХ СО РАН за регистрацию и предоставление физико-химических данных. Все, спасибо.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Хотел бы отметить, что неделю назад Маргарита Евгеньевна Неганова успешно защитила диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук по молекулярной биологии. Там как раз работы были, в том числе, Алдара Аюровича. И этот факт говорит о том, что из точки зрения молекулярной биологии всё было сделано правильно. Ну а теперь переходим к голосованию. В состав комиссии предлагаются: Бардин Вадим Викторович, Харитонов Юрий Викторович, и Басова Тамара Валерьевна. Кто «за»? Против? Воздержались? Прошу приступить.

Член диссертационного совета – д.х.н., Бардин Вадим Викторович:

Слово дадите?

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Комиссия провела подсчёты и готова представить результаты голосования.

Член диссертационного совета – д.х.н., Бардин Вадим Викторович:

Так, протокол заседания счётной комиссии, избранный диссоветом от 14 июня 2024 года в составе Бардин – председатель, Харитонов и Басова – члены комиссии.

Комиссия избрана для подсчёта голосов тайным голосованием по вопросу присуждения Мункуеву Алдару Аюровичу учёной степени кандидата химических наук. Состав диссовета – 26 человек. Значит, присутствует на заседании 21, в том числе докторов наук по профилю диссертации «органическая химия» – 13, «медицинская химия» – 4, бюллетеней розданных – 21, осталось не розданных – 5, в урне оказалось 21. По результатам голосования, «за» – 21 против – 0, недействительных – 0.

Председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Спасибо. Кто за то, чтобы утвердить результаты голосования? Против? Воздержались? Единогласно. Поздравляю!

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

Учёный секретарь диссертационного совета
д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.