

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.383.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САНКТ-
ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 28.02.2024 г. № 22

О присуждении Скрыльниковой Марии Алексеевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Новые методы синтеза и свойства производных триазолов, тетразола и хинолина» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 27 декабря 2023 г. (протокол заседания № 20) диссертационным советом 24.2.383.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (190013, Россия, Санкт-Петербург, Московский проспект, дом 24-26/49 литера А), утвержденным приказом Минобрнауки Российской Федерации № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Скрыльникова Мария Алексеевна, 1995 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила специалитет в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» по специальности 18.05.01 Химическая технология энергонасыщенных материалов и изделий. В 2020 году поступила в очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» на кафедру химии и технологии органических соединений азота по направлению подготовки 02.00.03 «Органическая химия». В настоящее время работает в должности ассистента кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования

«Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре химии и технологии органических соединений азота федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук Островский Владимир Аронович, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», профессор кафедры химии и технологии органических соединений азота, профессор.

Официальные оппоненты:

Аксенов Николай Александрович, доктор химических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет», г. Ставрополь, кафедра органической химии, заведующий кафедрой;

Ростовский Николай Витальевич, доктор химических наук, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра органической химии, доцент дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук, г. Иркутск, в своем положительном отзыве, подписанном Розенцвейгом Игорем Борисовичем, доктором химических наук, доцентом, лаборатория галогенорганических соединений, заведующий лабораторией, утвержденном Ивановым Андреем Викторовичем, доктором химических наук, директор ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения Российской академии наук указала, что рассматриваемая диссертация выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляется собой комплексное и законченное научное исследование. По мнению ведущей организации диссертационное исследование соответствует специальности 1.4.3. Органическая химия, отвечает критериям, установленным пп. 9–14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Скрыльникова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата

химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Полученные результаты, отражающие новый большой фактический материал, представляют как теоретический, так и практический интерес и могут быть использованы исследовательскими коллективами институтов, а также факультетов химической направленности Московского государственного университета, Санкт-Петербургского государственного университета, Воронежского государственного университета, Южного федерального университета (г. Ростов-на-Дону), Саратовского национального исследовательского государственного университета, Института органической химии РАН (г. Москва), Иркутского института химии СО РАН (г. Иркутск), Института тонких химических технологий (г. Москва), Санкт-Петербургского государственного технологического института (г. Санкт-Петербург), Новосибирского Института органической химии СО РАН, Казанского (Приволжского) федерального университета при проведении экспериментальных исследований, а также в курсах, посвященных химии гетероциклических соединений.

Соискатель имеет 10 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 5 статей в научных изданиях, индексируемых в международных базах данных (*Web of Science, Scopus, Springer*), 5 тезисов докладов на международных и всероссийских конференциях. Авторский вклад соискателя заключается в анализе научной библиографии, участии в формулировке цели и постановке задач, разработке планов экспериментов, выполнении химических экспериментов, планировании экспериментов, связанных с компьютерным прогнозом и тестированием *in vitro* биологической активности и обсуждении полученных результатов со специалистами, анализе результатов исследований, подготовке текстов рукописей статей и диссертации.

Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем работах.

Наиболее значимые работы автора по теме диссертации:

1. Скрыльникова М.А. Новый подход к синтезу 1,2,4-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов / М.А. Скрыльникова, А.В. Храмчихин, М.Н. Кривчун // ЖОХ. – 2017. – Т. 87. – № 6. – С. 1049–1050.

2. Скрыльникова М.А. Синтез конденсированных гетероциклов на основе 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиола и α,β -непредельных альдегидов / Ю.С. Гуренкова, И.В. Корняков, В.А. Островский, М.А. Скрыльникова, А.В. Храмчихин // ЖОХ. – 2020. – Т. 90. – № 7. – С. 1010–1015.

3. Skryl'nikova M.A. Synthesis of isomeric 4-(N-methyltetrazolylamino)-2-phenyl-4H-thiopyrano[2,3-*b*]quinoline-3-carbaldehydes and 4-hydroxy-2-phenyl-4H-thiopyrano[2,3-*b*]quinoline-3-carbaldehyde based on tandem thiol-Michael and (aza)-Morita–Baylis–Hillman reactions and an in vitro study of the activity of the obtained compounds against influenza virus / A.V. Khramchikhin¹, M.A. Skryl'nikova, Y.N. Pavlyukova, V.V. Zarubaev, Y.L. Esaulkova, A.A. Muryleva, N.T. Shmanyova, G.G. Danagulyan, V.A. Ostrovskii // Chem. Heterocycl. Compd. (N Y). – 2022. – Vol. 58 – Iss. 4/5. – P. 267–270.

4. Skryl'nikova, M.A. Novel [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazine and [1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazepine Derivatives: Synthesis, Anti-Viral In Vitro Study and Target Validation Activity / A.V. Khramchikhin, M.A. Skryl'nikova, I.L. Esaulkova, E.O. Sinegubova, V.V. Zarubaev, M.A. Gureev, A.M. Puzyk, V.A. Ostrovskii // Molecules. – 2022. – Vol. 27 – 7940.

5. Skryl'nikova, M.A. Novel 1,2,4-Triazole- and Tetrazole-Containing 4H-Thiopyrano[2,3-*b*]quinolines: Synthesis Based on the Thio-Michael/aza-Morita–Baylis–Hillman Tandem Reaction and Investigation of Antiviral Activity / A.V. Khramchikhin, M.A. Skryl'nikova, M.A. Gureev, V.V. Zarubaev, I.L. Esaulkova, P.A. Ilyina, O.A. Mammeri, D.V. Spiridonova, Y.B. Porozov, V.A. Ostrovskii // Molecules. – 2023. – Vol. 28 – 7427.

На диссертацию и автореферат отзывы прислали:

1 – Василевский Сергей Францевич, профессор, доктор химических наук, главный научный сотрудник лаборатории магнитных явлений ФГБУН «Институт химической кинетики и горения им. В.В. Воеводского СО РАН», г. Новосибирск;

2 – Гулевская Анна Васильевна, профессор, доктор химических наук, заведующая кафедрой органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону;

3 – Климочкин Юрий Николаевич, профессор, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической химии ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет», г. Самара;

4 – Шкляев Юрий Владимирович, профессор, доктор химических наук, заведующий отделом органического синтеза «Института технической химии УрО РАН» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь;

5 – Русинов Владимир Леонидович, профессор, член-корреспондент РАН, доктор химических наук, заведующий кафедрой органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург и Саватеев Константин Валерьевич, кандидат химических наук, доцент ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург;

6 – Карчава Александр Вахтангович, доцент, кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, г. Москва;

7 – Вараксин Михаил Викторович, доктор химических наук, директор химико-технологического института, профессор кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «Уральский Федеральный Университет имени первого президента России Б.Н. Ельцина, г. Екатеринбург;

8 – Ферштат Леонид Леонидович, доктор химических наук, заведующий лабораторией азотсодержащих соединений ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, г. Москва;

9 – Русинов Геннадий Леонидович, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН Институт органической химии им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург и Ишметова Рашида Иршотовна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории гетероциклических соединений ФГБУН Институт органической химии им. И.Я. Постовского УрО РАН, г. Екатеринбург.

Все отзывы положительные.

В отзывах указывается, что диссертационная работа выполнена по актуальной тематике, обладает научной новизной и практической значимостью, в автореферате полностью отражена суть исследования, осуществлены синтез и исследование новых гетероциклических соединений, проведен глубокий научный анализ полученных результатов, диссертационное исследование выполнено по актуальной тематике, обладает научной новизной и практической значимостью, автор работы заслуживает присвоения ему ученой степени кандидата химических наук.

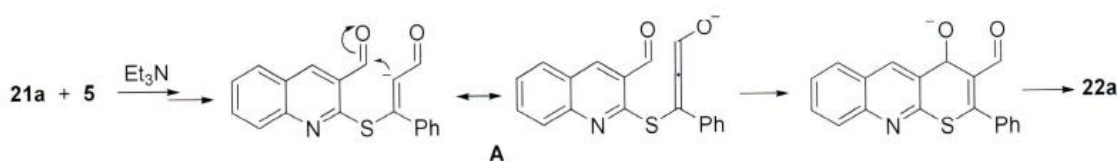
В отзывах содержатся следующие замечания критического характера:

1) Рассматривалась ли автором возможность получения аминов **17**, а из него и **18** по реакции Манниха, исходя из амина **15**, фенилацетилена и параформа? Это позволило бы избежать стадии получения азометина **16**, а затем его восстановления в **17**.

2) Очевидно, что эта перспективная работа требует своего развития. Хотелось бы пожелать изучить в будущем, хотя бы компьютерной программой PASS, фармакологическое действие пропаргиламинов **17** и **18** (оснований Манниха), которые нередко обладают высокой биологической активностью, в частности, антиаритмическими свойствами.

3) Предпринимались ли попытки снятия пиранильной защиты в соединении **16** и его последующей циклизации?

4) Не вполне понятен механизм, представленный на схеме 21. На мой взгляд, атака тиолят-иона на фенилпропиналь даст интермедиат типа А, склонный к внутримолекулярной нуклеофильной атаке на альдегидную группу:



5) В качестве замечаний хотелось бы отметить использование термина гидрирование при описании восстановления связи C=N борогидридом натрия (стр. 11 и стр. 14 реферата).

6) При образовании продукта на схеме 19 автор на основе каталитического действия триэтиламина полагает реализацию тандемного процесса, включающего стадию реакции Мориты-Бейлиса-Хильмана (схема 21). На мой взгляд, роль триэтиламина сводится исключительно к генерации участвующего в реакции Михаэля меркаптид-аниона с последующей атакой образующегося в результате сопряженного присоединения енолята на карбонильную группу.

7) Автор зачастую использует термин «гибридные» по отношению к синтезируемым структурам, в том числе, в контексте их биологической активности. Однако данный эпитет в научной литературе применяется к соединениям, которые обладают двойным механизмом биологического действия, то есть, взаимодействуют с двумя мишенями, приводя к синергетическому эффекту (например, DOI: 10.1021/7000843). В автореферате не имеется упоминаний о том, что полученные гетероциклы могут обладать двойным механизмом противовирусного действия, соответственно, следует избегать использования прилагательного «гибридный».

8) Страница 3, «Например, в состав молекул таких высокоэффективных низкомолекулярных лекарственных средств как Quviviq, Vivjoa, Pytukynd, Rezlidhia, Sotyktu, входят 1,2,3-, 1,2,4-триазольное, тетразольное или хинолиновое кольцо».

Вероятно, более удачным будет выражение «в структуре молекулы присутствует 1,2,3-триазольное...» вместо «в состав молекул...».

9) На рисунке 1 отсутствует заместитель R' в исходном хинолине.

10) Страница 9, неудачное выражение «...смесь двух индивидуальных веществ».

11) Страница 18, термин «фармакофорный» зачастую применяется слишком широко, хотя строгая трактовка этого понятия включает обязательное упоминание конкретной биологической мишени, а также обозначение других стерео-электронных факторов, входящих в фармакофор. Это означает, что какой-либо фрагмент будет частью фармакофора по отношению к определенной биологической мишени, а для другой мишени уже не будет являться таковым. Автором же при упоминании 1,2,4-триазольного и тетразольного фрагментов, как фармакофорных, не уточняется конкретная молекулярная мишень, поэтому лучше отказаться от такой формулировки;

12) Страница 21, «Аномально высокая активность ($SI > 300$) была обнаружена для **2a**». Не совсем понятно почему автор решил употребить термин «аномально», учитывая, что концентрация полумаксимального ингибирования для данного соединения **2a** составила 4.3 ± 1.0 мкМ, а у использованного в качестве препарата сравнения Осельтамивира карбоксилата данный показатель был 0.17 ± 0.2 мкМ.

13) Почему в качестве препаратов сравнения при исследовании противовирусной активности синтезированных соединений были использованы Римантадин и Осельтамивир карбоксилат, а не упомянутые в актуальности работы «Триазавирин», «Балоксавир марбоксил», «Умифеновир» и «Ламивудин»?

14) Проводились ли эксперименты по определению противовирусного действия диссертантом самостоятельно или эти данные получены в рамках коллаборации с коллегами-фармакологами? Если последнее верно, то необходимо обозначить этот момент в докладе и выразить соответствующую благодарность.

15) Есть ли какие-то экспериментальные подтверждения предполагаемого механизма образования [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов **7**, представленного на рисунке 5?

16) Какое можно дать объяснение наблюдаемого количественного соотношения 1:3 продуктов реакции **3a** и **7a**, образующихся в результате циклизации альдимины **1a** (Схема 2 автореферата)?

17) В схемах химических реакций присутствуют англоязычные термины и выражения («Yields», «after two stages», «h», «rt», «reflux», «o-xylene», «piperidine», «toluene»), вместо которых следовало использовать русскоязычные аналоги.

18) В комментариях к схемам 16 и 18 обсуждаются низкие выходы продуктов, представленных на этих схемах. Однако аналогичные рассуждения отсутствуют при обсуждении синтеза соединений, представленных на схемах 1 и 14. Почему снятие тетрагидропиранильной защиты (схема 14) протекает с выходом всего в 54%? Тестировались ли другие защитные группы, например, *трет*-бутоксикарбонильная?

19) Стр. 11: в комментариях к схеме 6 содержится фраза: «Стоит указать, что соединения **3a–d** ранее не были описаны в литературных источниках». Означает ли это, что все соединения, представленные ранее в автореферате, являются описанными?

20) Вместо термина «реакция аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана» в русскоязычной литературе корректнее писать «аза-реакция Морита-Бейлиса-Хиллмана».

21) На стр. 16, схема 15, неудавшаяся попытка циклизации соединения **18**. Вы пишете «...даже после длительного кипячения в ДМФА в реакционной массе находился исключительно исходный реагент **18**». Может быть, все-таки присутствовали продукты осмоления, полимеризации, поскольку условия довольно жесткие?

22) Кем и где был выполнен скрининг антивирусной активности, а также компьютерный прогноз и докинг? В автореферате это не отражено.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их обладанием научными компетенциями, авторитетом в научном сообществе, широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

интерпретированы результаты компьютерного прогноза биологической активности, выполненного с помощью построения моделей взаимосвязи «структура-активность» PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) и моделей «структура-свойство» 3D-QSAR (Quantitative structure activity relationship) в программе AutoDoc

Vina для количественной оценки противовирусной активности подобранных гетероциклических соединений,

разработаны новые методы синтеза производных аннелированных гетероциклических систем – [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тиопирано[2,3-*b*]хинолина, обладающих потенциальной противовирусной активностью, основанные на взаимодействии производных 1,2,4-триазол-, тетразол-, хинолинтиолов с ключевым аннелирующим реагентом – 3-фенилпроп-2-иналем,

интерпретированы результаты *in vitro* исследований полученных соединений против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), а также результаты молекулярного моделирования, выполненного в программе Schrödinger Suite 2022-4.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

соискателем ученой степени **разработаны** оригинальные методы синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тиопирано[2,3-*b*]хинолинов, пригодные к масштабированию, основанные как на традиционных, так и инновационных химических превращениях, в которых используются относительно доступные реагенты и катализаторы,

систематически **изучены** закономерности взаимодействия 3-фенилпроп-2-иналя с 4-амино-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолами и 1-амино-1*H*-тетразол-5-тиолом,

установлено направление нуклеофильной атаки 4-((проп-2-ин-1-илиден)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов и 4-((проп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиолов,

получены первые представители ряда тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина,

установлена возможность циклизации 1-((проп-2-ин-1-ил)амино)-1*H*-тетразол-5-тиола в (Z)-7-бензилиден-6,7-дигидро-5*H*-тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазин в условиях микроволной активации,

разработан новый метод синтеза 2-фенил-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолин-3-карбальдегидов, содержащих в положении 4 фрагмент различных азоламинов или гидроксильную группу, на основе тандемной реакции, включающей присоединение по Михаэлю 2-меркаптохинолин-3-карбальдегида или соответствующих азометинов по тройной связи 3-фенилпроп-2-иналя с дальнейшей внутримолекулярной циклизацией по (аза-)Морита-Бейлису-Хиллману,

доказана перспективность поиска соединений, обладающих противовирусными свойствами, в рядах производных [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазина, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепина, тиопирано[2,3-*b*]хинолина,

по результатам *in vitro* исследований против вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1) **выявлено** 13 соединений-хитов с индексом селективности SI, равном 11 и выше,

по результатам молекулярного моделирования **установлены** предпочтительные объекты для взаимодействия исследуемых лигандов – канал M2 и белок PB2 вируса гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1),

выявлено влияние длины цепи алифатического заместителя, его положения в гетероциклическом фрагменте (в случае 4-тетразолиламино-4*H*-тиопирано[2,3-*b*]хинолинов), гибридизации атома азота в молекулах [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина и [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепина на противовирусную активность.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что

разработаны и внедрены на лабораторном уровне методы синтеза [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазинов, [1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазинов, тетразоло[5,1-*b*][1,3,4]тиадиазепинов, тиопирано[2,3-*b*]хинолинов с возможностью их масштабирования,

выявлено соединение-лидер – 4-((3-фенилпроп-2-ин-1-ил)амино)-4*H*-1,2,4-триазол-3-тиол – для проведения доклинических исследований,

подана заявка на выдачу патента на изобретение (№ 2022132624/04(071131)).

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов исследования обеспечена тщательным контролем условий проведения экспериментов; использованием современных теоретических представлений органической химии; использованием классических и многократно апробированных методик синтеза, включая именные реакции; использованием встречного синтеза,

для доказательства строения и индивидуальности всех синтезированных соединений **использован** комплекс современных методов исследования, выполненных на сертифицированном оборудовании: спектроскопия ЯМР на ядрах ¹H, ¹³C, в том числе с использованием двумерных экспериментов, рентгеноструктурный

анализ, масс-спектрометрия высокого разрешения, ИК Фурье-спектроскопия, тонкослойная хроматография,

исследования *in vitro* **проведены** в сертифицированной лаборатории экспериментальной вирусологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера,

молекулярное моделирование **проведено** с использованием профессионального программного обеспечения Schrödinger Suite 2022-4.

Личный вклад соискателя состоит в анализе научной библиографии, участии в формулировке цели и постановке задач, разработке планов экспериментов, выполнении химических экспериментов, планировании экспериментов, связанных с компьютерным прогнозом и тестированием *in vitro* биологической активности и обсуждении полученных результатов со специалистами, анализе результатов исследований, подготовке текстов рукописей статей и диссертации.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания:

1. Меня заинтересовала цель. Во-первых, какой смысл слайда №2. Я так понимаю, это запуск производственного цикла. И тогда здесь много чего еще недоделано.
2. Чем обусловлен выбор целевых соединений? На слайде 3 представлен аналог хинина, противогрибковый препарат и петлевый диуретик. Все эти вещества не имеют никакого отношения к противовирусной активности. На 4 слайде представлен нуклеозид, который не содержит Ваших структур. В чем тогда смысл выбора ваших соединений?
3. Но ведь, например, в петлевом диуретике хинолиновый фрагмент – не по делу, активность определяется ароматическим фрагментом, сульфамидной группой. Именно это определяет его биологическую активность. Зачем здесь хинолиновый фрагмент – не понятно.
4. Как Вы получали фенилпропиналь и бромкоричный альдегид? И Вы использовали только сам фенилпропиналь или его производные?
5. На слайдах 19-20 азометины у вас представлены в виде Z-изомеров. Это действительно так?
6. Некоторые соединения у вас получаются с низкими выходами. Как Вы очищали их?

7. У Вас указано, что была использована тонкослойная хроматография. Какой сорбент использовался, какая была основность, какая была степень по Брокману? Какие индексы удерживания R_f получались?
8. На странице 16 Вы говорите, что в качестве катализатора использовался триэтиламин. Какова его функция как катализатора, а не как элемента буферной емкости. Катализ подразумевает образование переходного состояния, из которого катализатор уходит, восстанавливает свою концентрацию и т.д., смещает равновесие в сторону продукта реакции. Необычно Ваше утверждение, что триэтиламин используется в качестве катализатора. Как Вы это объясните?
9. Вы написали, что синтезировали ряд новых соединений, проводили оригинальные синтезы, заслуживающие патентного уважения к ним. Пытались ли Вы подготовить авторскую заявку на патент с учетом биологической активности, которую Вы установили очень удачно с помощью компьютерного моделирования.
10. Программа PASS выдает целый спектр биологической активности Ваших соединений, почему Вы выбрали противовирусную?
11. Вы использовали молекулярный докинг для всех соединений? В частности, интересуют соединения с тиадiazиновым циклом, которые Вы гидрировали и дегидрировали. Такое изменение структуры влияет на противовирусную активность или нет? Использовали ли молекулярный докинг для этих соединений? Где будет выше энергия связывания с белком?
12. На 8 слайде Вы получали смесь двух веществ. Эта смесь делится хорошо?
13. Первое уравнение реакции – реакция Шиффа для получения соответствующих азометинов. В качестве катализатора Вы используете пара-толуолсульфокислоту. Выходы у вас в данной реакции, мягко говоря, не очень высокие. Обычно в этих реакциях получают продукты с более высокими выходами. Кроме того, у Вас нарисовано, что реакция идет в прямом и обратном направлении и вторым продуктом у Вас в реакции является вода. Вы не пытались принять какие-то меры, чтобы повысить выход продукта, сдвинуть равновесие вправо, например отгонкой воды, использованием других катализаторов? Вы фиксировали, что у Вас остаются исходные вещества в исходной смеси?
14. У Вас докинг до исследований в одной программе выполнен, а после исследований *in vitro* – в другой. С чем это связано?

15. У Вас встречаются термины гибридные полиядерные системы и гибридные аннелированные системы. В чем смысл использования слова «гибридные»? Я так понимаю, что аннелированные – это синоним конденсированной гетероциклической системы, это действительно ваши системы, все они конденсированные. А гибридный, вот этот избыточный термин, для чего он? Полиядерный – более широкий термин, чем аннелированный. Полиядерными могут быть и не аннелированные соединения, а где гибриды, что гибридизировали? Любое аннелированное соединение, любая конденсированная система, только если это не два одинаковых конденсированных гетероцикла, она и есть полиядерная. Мне кажется, что, когда говорят о гибридных молекулах, все-таки подразумевают наличие двух разных гетероциклических систем не в аннелированном виде в одной молекуле соединения. У Вас как раз гибридов нет, у Вас есть аннелированные системы.

Соискатель Скрыльникова М.А. согласилась с замечаниями и ответила на задаваемые ей вопросы и привела собственную аргументацию.

1. Да, это схема разработки лекарственного средства. Все верно.
2. На третьем слайде было важно показать, что происходит увеличение доли азотистых гетероциклов в любых препаратах, не только противовирусных. Т.е. важно было показать то, что они являются теми фрагментами, которые могут дополнительно привносить биологическую активность.
3. Это надо читать. Я согласна. Но тем не менее хинолиновый фрагмент здесь присутствует не просто так. На слайде 3 представлены те азотистые гетероциклы, которые чаще всего используются в различных существующих в огромном количестве лекарственных средствах, это важно. Здесь также показано, что сера может привносить биологическую активность. Нам было интересно совместить серу и различные гетероциклы, чтобы посмотреть, как это вообще все может сосуществовать.
4. Фенилпропиональ получали из фенилацетилена через ортомуравьиный эфир с йодистым цинком с дальнейшим гидролизом полученного ацетала. Использовали только фенилпропиональ, но в дальнейшем будем пробовать работать и с его производными. А бромкоричный альдегид получали из коричневого альдегида: сначала бромировали, затем дегидробромировали.
5. На самом деле получались рацематы.

6. Мы в основном не занимались оптимизацией. Есть возможность использования других растворителей, как например в реакции циклизации в условиях микроволновой активации, поэтому выходы в принципе могут быть увеличены. Выделяли достаточно просто. Колоночная хроматография не использовалась. Мы проводили перекристаллизацию, в ходе которой получали вещества с чистотой более 95%.
7. Тонкослойная хроматография проводилась исключительно для идентификации веществ. Использовали хроматографические пластинки на основе диоксида кремния, на остальных характеристиках сорбента не акцентировали внимание. Значения R_f для большинства соединений измеряли, но мы их не привели в диссертации.
8. На самом деле мы использовали не каталитические количества триэтиламина, примерное соотношение было 1:1. Главная его задача состояла в принятии на себя бромистого водорода, который выделялся в ходе реакции.
9. У нас есть патент на соединения и проявляемые ими биологические свойства. В самом патенте описаны методы синтеза, а в формуле мы акцентировали внимание на сами соединения и проявляемую ими активность.
10. Здесь все основывалось на актуальности последних лет в связи с вирусными инфекциями. В программе PASS смотрели только на противовирусную активность. И в результате выбрали тот вирус, против которого далее и проводили исследования.
11. Активность зависит не только от самого строения тиадиазинового цикла, но еще и от радикала. Здесь влияют и липофильные взаимодействия, и электростатические взаимодействия. Так просто нельзя оценить влияние наличия двойной связи на активность, т.к. если заменить радикал в триазольном цикле, то активность может радикально поменяться. Они могут настолько менять картину, что активность будет абсолютно другой.
12. Мы ее не разделяли. Когда мы проводили тонкослойную хроматографию, чтобы определить прошла ли реакция – то можно было сделать вывод, что она разделяема. Т.е. в принципе, если захотеть, то ее можно разделить на колоночной хроматографии или другими методами. Но цель была – разработать эффективные методы без получения смеси веществ.

