

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 21.05.2025 г. № 4

О присуждении Дарвиш Футун, гражданке Сирийской Арабской Республики, учёной степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтетические подходы к мишень-специфичным модификациям дорсоморфина» по специальности 1.4.3. Органическая химия принята к защите 12 марта 2025 г. (протокол заседания № 2) 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 Дарвиш Футун, 1988 года рождения.

В 2019 году соискатель окончила магистратуру в университете Аль-Баас в Сирийской Арабской Республике. В 2024 году окончила очную аспирантуру в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Диссертация выполнена в лаборатории «Молекулярная фармакология» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт

(технический университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – кандидат химических наук, Трибулович Вячеслав Генрихович по основному месту работы является ведущим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории «Молекулярная фармакология», по совместительству доцентом кафедры молекулярной биотехнологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)».

Официальные оппоненты:

Кинжалов Михаил Андреевич, доктор химических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра физической органической химии, доцент

Криворотов Денис Викторович, кандидат химических наук, федеральное государственное унитарное предприятие «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» федерального медико-биологического агентства России, лаборатория «Химического моделирования», заведующий лабораторией.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена», в своем положительном отзыве, подписанном Макаренко Сергеем Валентиновичем, доктором химических наук, доцентом, утвержденном Писаревой Светланой Анатольевной, доктором педагогических наук, профессором, членом-корреспондентом РАО, проректором по научной работе ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена» указала, что рассматриваемая диссертация выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне и представляет 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, Дарвиш Футун, заслуживает присуждения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия. Полученные результаты представляют как теоретический, так и практический интерес и будут полезны для научных и учебных учреждений, проводящих научно-исследовательские работы, связанные с синтезом и химией гетероциклических структур, а также азотсодержащих соединений: Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН, Российский химико-технологический университет им. Д. И. Менделеева, Санкт-Петербургский государственный университет, Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КазНЦ РАН, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Иркутский институт химии им. А. Е. Фаворского СО РАН и др.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи в научных изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных (*Web of Science, Scopus*), а также 7 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. Новикова Д.С., Дарвиш Ф., Григорьева Т.А., Трибулович В.Г. Разработка воспроизводимого и масштабируемого метода синтеза биологически активных производных пиразоло[1,5-а]пиримидина // Журнал общей химии. – 2023. – Т. 95 – № 5. – С. 684–694. [Переводная версия: Novikova D.S., Darwish F., Grigoreva T.A., Tribulovich V.G. Development of a reproducible and scalable method for the synthesis of biologically active pyrazolo[1,5-a]pyrimidine derivatives // Russian Journal of General Chemistry. – 2023. –

2. Дарвиш Ф., Новикова Д.С., Григорьева Т.А., Трибулович В.Г. Производные пиразоло[1,5-а]пиримидина и их биологическая активность // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2024. – Т. 70. – № 96. – С. 53–59.

На диссертацию и автореферат отзывы прислали:

1 – Михайловская Анна Павловна, доцент, доктор технических наук, профессор кафедры химических технологий им. проф. А. А. Хархарова Санкт-Петербургского государственного университета промышленных технологий и дизайна, г. Санкт-Петербург;

2 – Фёдорова Ольга Сталлитовна, кандидат химических наук, и. о. заведующего лабораторией радиохимии ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург;

3 – Литасова Елена Викторовна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией синтеза и нанотехнологий лекарственных веществ ФГБНУ ИЭМ, г. Санкт-Петербург;

4 – Егорова Анастасия Валерьевна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела натуральных эколого-химических исследований Санкт-Петербургского Федерального исследовательского центра РАН, г. Санкт-Петербург;

5 – Гуреев Максим Александрович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник, доцент, научно-учебная лаборатория Био- и хемоинформатики, школа информатики, физики и технологий НИУ ВШЭ, г. Санкт-Петербург.

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) Автор не приводит на схемах реакций условия проведения синтеза: вспомогательные реагенты, растворители, температуру и продолжительность реакций, что сильно бы упростило восприятие материала.

2) Из текста автореферата понятно, что синтезирован большой ряд соединений, а также на основе исследования «структура – активность» предложено дальнейшее направление оптимизации структуры дорсоморфина, однако не сказано, проведена (либо планируется) реализация новизны полученных результатов в виде охраноспособных технических решений?

3) По тексту автореферата встречаются не критические пометки, на схемах отсутствуют параметры реакций;

4) В тексте автореферата не хватает данных ЯМР по характеристическим сигналам полученной серии соединений.

5) Не указаны условия проведения реакций на схемах синтеза;

6) Не указаны размерности параметра «Docking Score» (скорее всего ккал/моль);

7) При исследовании соотношений «структура-активность» следовало бы оценить влияние вводимых в малые молекулы функциональных групп на инкременты оценочной функции, а также результирующие изменения лиганд-белковом комплексе.

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 вычислительных экспериментов с использованием белковой модели АМФК в комплексе с дорсоморфином, с применением пакета программ Schrodinger.

разработан ряд синтетических подходов к получению дорсоморфина и его близких структурных аналогов на основе конвергентной стратегии, синтезирована

серия аналогов дорсоморфина, в рамках которой представлены варианты всех рассматриваемых модификаций.

предложены подходы и методы позволяющие получать дорсоморфин и его аналоги в количествах, достаточных для дальнейших биологических испытаний, в рамках дизайна новых селективных АТФ-конкурентных ингибиторов АМФК, а также других киназных мишеней,

сопоставлены результаты *in vitro* исследований полученных соединений с использованием рекомбинантного трехсубъединичного комплекса АМФК и SAMS-пептида, а также результаты компьютерного моделирования, выполненного в программе Schrodinger.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработан ряд подходов к синтезу аналогов дорсоморфина с использованием линейной и конвергентной стратегии. При многостадийном синтезе успешно получен ряд соединений. Проведено компьютерное моделирование дорсоморфина и его аналогов и виртуальный скрининг соединений по АТФ-связывающему сайту, а также исследование связи "структура-активность" в эксперименте *in vitro* с использованием рекомбинантного белка АМФК, представляющего собой трехсубъединичный комплекс,

изучены пять основных точек модификации молекулы дорсоморфина и показано, что предложенная схема синтеза позволяет реализовать все рассматриваемые модификации,

установлено, что линейная стратегия не является оптимальной при синтезе дорсоморфина и его аналогов. Предложенная конвергентная схема является оптимальной для наработки сфокусированной библиотеки соединений,

синтезирована серия пиразоло[1,5-*a*]пиримидиновых производных, являющихся близкими структурными аналогами дорсоморфина.

установлена корреляция между расчетной активностью соединений и экспериментальными данными, полученными в экспериментах *in vitro*, что предоставляет возможность использования компьютерного моделирования для поиска новых и повышения селективности известных соединений, обладающих ингибирующей активностью по отношению к АМФК,

разработана синтетическая схема, позволяющая получить конечные соединения путем образования углерод-углеродной связи между двумя фрагментами целевой молекулы,

выявлено существенное влияние положение атома азота в пиридиновом кольце исследованных молекул для проявления биологической активности.

Значение полученных соискателем результатов для практики подтверждается тем, что:

разработаны и внедрены на лабораторном уровне методы синтеза дорсоморфина и его аналогов,

синтезировано 11 новых аналогов дорсоморфина

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ достоверность результатов исследования обеспечена тщательным контролем условий проведения экспериментов; использованием современных теоретических представлений органической химии и отработанных методик синтеза;

применен комплекс современных методов исследования, включая спектроскопию ЯМР на ядрах ^1H , ^{13}C , для доказательства строения и индивидуальности всех синтезированных соединений;

использованы адекватные методы исследования биологической активности *in vitro*, соответствующие описанным протоколам и рекомендациям производителя;

установлено соответствие авторских результатов современным парадигмам в данной области исследований.

Личный вклад соискателя состоит в анализе научной литературы, 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. Какие связи возникают между вашим ингибитором и фрагментами активного центра фермента, как ингибитор фиксируется в соответствующем центре?

2. На 10 слайде огромный набор структур, как влияют изменения кислотно-основных свойств ваших производных на ингибирующий эффект, почему?

3. На 10 слайде что представляет собой Alk? Вы этот фрагмент меняли? Эта замена сказывается на активности, все равно какой он? Есть представления, почему так, может липофильность?

4. Молекулярная структура дорсоморфина определена или нет? Структура вашего синтезированного аналога такова же или отличается?

5. Какое самое перспективное из полученных соединений, самое полезное? Какой фрагмент самый важный?

6. Вы использовали металл-катализаторы. Эти катализаторы нужно тщательно удалить для проведения испытаний в качестве лекарственных субстанций, правильно? Насколько легко удалить этот Pd?

7. Это гетерогенная или гомогенная система? Ваш продукт растворяется в ТГФ?

8. Толстые стрелки говорят о том, что Вы разрезали какую-то связь и получили синтоны, какую связь вы разорвали? Тогда у вас не синтоны, а синтетические эквиваленты, а стоило сначала указать синтоны, это немножко непоследовательно.

9. В реакции Мицунобу кроме трифенилфосфина какой катализатор Вы использовали? Какой азодикарбоксилат?

10. В автореферате указано, что с перемещением атома N из 4 положения в 3 и 2 активность существенно падает. Я бы не стал утверждать, что резко снижает. Какие еще факторы снижают активность?

Соискатель Дарвиш Ф. согласилась с замечаниями, ответила на задаваемые ей вопросы и привела собственную аргументацию:

1. Это нековалентное взаимодействие, связывание происходит за счет водородных и ионных связей, сил Ван-дер-Ваальса

2. Не влияет, не может.

3. Лучший этиленгликоль, лучше длинный алкил. Это по данным докинга.

4. Структура дорсоморфина определена, структура аналога не отличается.

5. Самые перспективные соединения по ингибирующей способности № 9, 8 и 10. Важны заместители в фенильном фрагменте и алкильная цепочка.

6. В реакции Сузуки-Мияуры синтез проводили в ТГФ, это стандартные условия.

7. Система гетерогенная. После реакции продукт выпадает, а катализатор остается в растворе.

8. С замечанием согласна.

9. Диизопропилазодикарбоксилат, это не катализатор, а реагент.

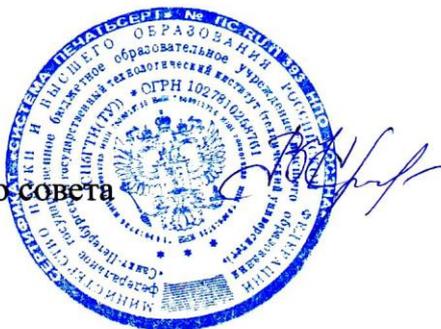
10. Снижают активность и длина алкильной цепочки, и введение заместителей.

Диссертация Дарвиш Футун представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям, установленных пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с последующими изменениями).

На заседании 21 мая 2025 года диссертационный совет принял решение за новые научно обоснованные подходы в области разработки унифицированных методов синтеза новых гетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, на основе ограниченного числа реагентов с возможностью получения широкого ряда соединений, в ряду которых найдены перспективные лекарственные кандидаты, обладающие противовирусной активностью, превосходящие эталон, присудить Дарвиш Ф. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 16 человек, из них 4 доктора наук по специальности 1.4.3. Органическая химия, участвовавших в заседании, из 18 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 16, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель
диссертационного совета



Крутиков Виктор Иосифович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Григорьева Татьяна Алексеевна

21 мая 2025 года