

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА
РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № 14/23

решение диссертационного совета
от 06.10.2023 г., № 3

О присуждении ученой степени кандидата химических наук Минину Дмитрию Вячеславовичу, представившего диссертационную работу на тему «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия (химические науки).

Принята к защите 28 июня 2023 г., протокол № 2 диссертационным советом РХТУ.1.4.01 РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Состав диссертационного совета утвержден в количестве 13 человек приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 533А от 30 декабря 2021 г.

Соискатель, Минин Дмитрий Вячеславович, 1980 года рождения, в 2003 году окончил Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского, диплом специалиста № ВСБ 0384679, дата выдачи 25 июня 2003 года.

В процессе подготовки диссертации Минин Дмитрий Вячеславович в 2015-2018 гг. был прикреплен в качестве соискателя для выполнения научного исследования к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева. Кроме того, Минин Д.В. с 01.10.2022 г. по 31.12.2022 г., а также с 01.02.2023 г. по 31.05.2023 г. был прикреплен в качестве соискателя для завершения диссертационной работы и оформления результатов к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева.

Соискатель работает научным сотрудником лаборатории газовой хроматографии в Федеральном государственном унитарном предприятии «НЦ «Сигнал».

Диссертация выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

Научный руководитель – кандидат химических наук, доцент Попков Сергей Владимирович.

Официальные оппоненты:

д.х.н. Куткин Александр Валерьевич – заместитель генерального директора по инновационному развитию Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии»;

к.х.н. Тихомиров Александр Сергеевич – заведующий лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова».

Основные положения и выводы диссертационного исследования в полной мере изложены в 10 научных работах, опубликованных соискателем, в том числе в 2 публикациях

в изданиях, индексируемых в международных базах данных. Материалы работы апробированы на 6 международных и российских конференциях. Научные статьи (2 статьи общим объемом 27 стр.) опубликованные в журналах, индексируемых в международных базах данных *Scopus* и *Web of Science*, содержат информацию о получении новых агонистов PPAR и исследовании их биологической активности. Большинство работ написано диссертантом в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями.

Личный вклад соискателя состоит в проведении расчетов *in silico* на генотоксичность, в планировании и синтеза новых агонистов PPAR, их выделении и очистке, установлении структуры методами масс-спектрометрии и по данным спектроскопии ЯМР, анализе связи «структура-активность» по результатам метода поверхностного плазмонного резонанса, а также в подготовке тезисов докладов, текстов рукописей. Текст диссертационной работы и автореферат написан Мининым Д.В. самостоятельно.

Наиболее значимые работы по теме диссертации

1. Минин Д.В., С.В. Попков, М.Л. Бурдейный, В.М. Гончаров, С.В. Василевский Синтез и определение антитромботической активности производных (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-триазол-5-илметилсульфанил]фенокси)уксусной кислоты // Тонкие химические технологии. – 2019. – № 3. – Т. 14. – С.60-69. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69.

2. Минин Д.В., Попков С.В., Цаплин Г.В. Синтез 4-(N⁴-метил-5-арил-1,2,4-триазол-3-илметилтио) крезоксиуксусных кислот и их сульфоновых аналогов – новых потенциальных агонистов PPAR δ/β // Журнал органической химии. – 2023. – Т.59. – №2. – С.145-164. DOI: 10.31857/S0514749223020015. [Minin D.V., Popkov S.V., Tsaplin G.V. Synthesis of 4-(5-Aryl-4-methyl-1,2,4-triazole-3-ylmethylthio)-cresoxyacetic Acids and Their Sulfone Analogs as New Potential PPAR δ/β Agonists // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 59. – №2. – P.207–223, DOI: org/10.1134/S107042802302001X].

3. Минин Д.В., Попков С.В., Песочинская К.В., Алексанов Д.Р. Синтез [4-(3-(арил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метилтио)-2-метилфенокси]уксусных кислот – новых потенциальных PPAR агонистов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72. – №7. – С.1648-1653.

4. Минин Д.В., Бабаянц Н.А., Романова Ю.Е., Попков С.В. Методы получения эфиров галогенметиларилоксиуксусных кислот - промежуточных соединений при синтезе агонистов PPAR β/δ // Успехи в химии и химической технологии. – Москва, 2022. – Т.36. – №8. – С.139-141.

5. Минин Д.В., Попков С.В. Применение молекулярного докинга для поиска перспективных агонистов PPAR β/δ // Успехи в химии и химической технологии. – Москва, 2022. – Т.36. – №8. – С. 135–138.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. Отзыв официального оппонента, доктора химических наук Куткина Александра Валерьевича, заместителя генерального директора по инновационному развитию Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии».

В отзыве отмечена актуальность работы и уровень научной новизны, а полученные результаты имеют теоретическую и практическую значимость. Положения, выносимые автором на защиту, научно обоснованы, отражают суть проведенного исследования и

находят достоверное подтверждение в изложенном материале. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. В работе встречаются пропущенные слова, опечатки, неточности и неудачные выражения. Например, стр. 31, на рисунке 1.20 указан NaBO_4 (вместо NaBH_4); стр. 35 на рисунке 1.27 указан THG (вместо THF); на стр. 73 на рисунке 2.22 указан *i*-РОН (вместо *i*-PrОН); стр. 76 в последней строке отмечено, что «сдвиг метиленовой группы... смещается в область слабого поля...».
2. Некоторые разделы работы заканчиваются констатацией фактов и не содержат выводов. Например, раздел 1.4.1 заканчивается фразой: «Самую слабую активность проявило содержащее изопропильный фрагмент соединение».
3. В работе приведены расчетные данные по энергиям связывания исследуемых соединений с рецептором PPAR (стр. 51, табл. 2.3) и экспериментально полученные величины констант диссоциации этих веществ с рецептором (стр. 93, табл. 2.8). При этом автором не приведено никаких комментариев, выводов или же сравнения полученных данных.
4. Автором синтезировано более 30 соединений, однако, не приведено никаких объяснений по выбору соединений 13, 14, 15, 19а и 19б для определения их влияния на агрегацию тромбоцитов.
5. Непонятно, с какой целью автор приводит в экспериментальной части примеры синтезов известных соединений, например, замещенных фенолов (стр. 97 и далее), этиловых эфиров и гидразидов бензойных кислот (стр. 121 и далее).

Оппонент отмечает, что указанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе. Работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Минин Д.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

2. Отзыв официального оппонента, кандидата химических наук Тихомирова Александра Сергеевича, заведующего лабораторией синтеза антибиотиков, преодолевающих резистентность Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков имени Г.Ф. Гаузе».

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, в нем отмечена научная новизна, достоверность и обоснованность положений. Работа выполнена на высокой теоретическом и экспериментальном уровнях. Диссертация завершается обобщающим заключением и выводами к проделанной работе, которые полностью отражают достижение поставленной цели и задач исследования. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. В обзоре литературы подробно рассмотрены особенности PPAR рецепторов, а также методы синтеза производных эндурабола. При этом имеется очень краткое описание (таблицы 1.7 и 1.8) биологических свойств разработанных ранее производных. Очевидно, что анализ литературных данных о влиянии структуры на биологические свойства должен быть одним из первых этапов планирования работы. Объясните причины отсутствия подобного аналитического материала в более полном объеме в диссертации.

2. На странице 47 приводятся критерии предсказанной генотоксичности RI, однако из текста неясно, что представляет этот параметр и насколько он является общепризнанным.
3. Раздел 2.3 «Основные пути биотрансформации аналогов эндуробола» было бы целесообразно завершить какими-то выводами по проведенным расчетам.
4. Обсуждение ЯМР спектров, на мой взгляд, в ряде случаев не слишком корректно отражает суть проведенных химических превращений, а перечисляемые сигналы и их характер не позволяют строго говорить о структурных изменениях. Например, на стр. 63-64 автору при обсуждении восстановления этоксикарбонильной группы до гидроксиметильной, рациональнее было бы констатировать возникновение синглетного сигнала CH_2 -фрагмента и отсутствие квадруплетного и триплетных сигналов (OEt), а не обсуждать только лишь химический сдвиг соседней по гетероциклическому ядру метильной группы.
5. Автором проведено исследование аффинности новых соединений к рецептору PPAR δ/β , а также оценено антитромбическое действие этих соединений, которое ассоциировано с активностью PPAR δ/β . Тем не менее, сопоставление этих свойств новых соединений в зависимости от структуры не обсуждается.
6. Наибольшее количество замечаний связано с оформлением работы:
 - список сокращений целесообразнее приводить вначале такой объемной работы, как диссертация, нежели в ее конце;
 - в работе встречаются опечатки, пропуски части названий соединений, жаргонные выражения и неудачные обороты и названия реагентов;
 - большинство формул имеет разный размер, а также наименование и размер шрифтов;
 - в ряде схем отсутствуют выходы полупродуктов и продуктов. На мой взгляд, это важная информация об эффективности реакции, особенно по части литературного обзора;
 - в ряде схем у соединений искажены валентные углы и длины связей;
 - на рисунке 1.32 целесообразно указать количество реагента, т.к. в одном случае это приводит к сульфону, а в другом – к сульфоксиду;
 - в описании методик эксперимента целесообразно приводить ссылку на оригинальную работу, из которой взята методика. Это упростит понимание того, было ли получено вещество ранее, и, например, почему для него представлен только ^1H ЯМР спектр.

Оппонент отмечает, что замечания в основном носят редакторский и/или дискуссионный характер. Работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Минин Д.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

3. Отзыв ведущей организации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова». Отзыв подготовил заведующий кафедрой химии Института фармации и медицинской химии, профессор РАН, д.х.н. Негребецкий Вадим Витальевич. Диссертационная работа рассмотрена на заседании объединенного коллоквиума Института фармации и медицинской химии Федерального государственного автономного образовательного

учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол заседания №1 от 05.09.2023.

В отзыве отмечается актуальность исследования. Выводы по работе четко сформулированы и полностью отражают результаты, полученные в рамках диссертационного исследования. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. В литературном обзоре, при рисовании некоторых схем реакций, автор некорректно отображает углы и длину ковалентных связей структурных формул соединений. Не на всех схемах отображены выходы соединений, что очень затрудняет восприятие.
2. В работе присутствует ряд опечаток и неудачных выражений, например: при нейтрализации избытка щелочи эквимольным количеством соляной кислоты арилоксиуксусные кислоты выпадают в виде осадка. Нужно чуть больше HCl, чтобы перевести соль в кислоту (страница 75). При описании мультиплета методом ЯМР принято указывать интервал, а не среднее значение сигнала.
3. В главе 2.3 автор показал основные пути биотрансформации аналогов эндуробола, с помощью программного пакета ACD/Lab 2017.1.2. Не совсем понятно какие выводы из этого делает автор работы.
4. Требуется разъяснения выбор диссертантом в качестве эталона эндуробола, препарат с гепатоканцерогенным эффектом, не вышедший на фармацевтический рынок. Имеются ли у автора данные по токсичности синтезированных им соединений в сравнении с эндуроболом?
5. В экспериментальной части указано, что спектры ЯМР ^1H , ^{13}C синтезированных соединений записаны DMSO. Однако в ряде случаев в качестве растворителя выбран хлороформ или растворитель вообще не указан (стр. 114), что усложняет анализ спектральных параметров.

Сделанные замечания не снижают научной значимости исследования, не влияют на достоверность и не влияют на общую положительную оценку работы. Диссертационное исследование полностью соответствует установленным требованиям, а Минин Д.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

4. Отзыв доктора химических наук Кузьминой Наталии Евгеньевны, начальника лаборатории спектральных методов анализа Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России.

В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования и положительно оценены основные научные результаты. Особо отмечено использование высокотехнологичных инструментальных методов анализа. В отзыве приведены замечания рекомендательного характера:

1. Задачи сформулированы в прошедшем времени, из-за чего больше напоминают выводы.
2. Допущена небрежность в оформлении схем синтеза. Например, на рис.3 этилбромацетат изображен как продукт взаимодействия *o*-крезола с хлороформом; в условиях взаимодействия бензальдегида 48 с этилбромацетатом указан аргон, а не азот; на рис. 5 изопропанол обозначен как iPrOH вместо iPrOH и т.д.

3. В тексте автореферата не представлены экспериментальные данные, подтверждающие возможность протекания реакции метанолиза триазолилэтан-1,2-диолов (рис.5).
4. Отсутствуют структурные формулы соединений 19а, 19б, тестированных на антитромбическую активность, и соединения 36с, которое тестировано на аффинность к PPAR δ/β .
5. Из текста автореферата следует, что максимальные антитромбическую активность и аффинность к рецептору PPAR δ/β проявляют метаболиты агонистов, а не сами агонисты. Поэтому непонятно, почему антитромбическую активность тестировали синтезированные потенциальные агонисты PPAR δ/β 19а и 19б, а не их метаболиты.

Отмечается, что указанные замечания не являются критическими и не снижают общее впечатление от выполненной работы. Работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Минин Д.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

5. Отзыв кандидата химических наук, доцента Просветова Владимира Митрофановича, старшего научного сотрудника 27 Научного центра Министерства обороны Российской Федерации.

В отзыве отмечается актуальность, согласованность теоретических положений с результатами экспериментальных исследований, воспроизводимость, использование современных инструментальных методов анализа и достаточная апробация полученных результатов. Отмечено, что значимость полученных автором результатов несомненна и заключается в разработке новых и совершенствовании известных методов получения PPAR δ/β агонистов. Отзыв положительный, к работе имеются следующие замечания:

1. Формулировка автором пункта 5 в положениях, выносимых на защиту, носит скорее философский характер и не включает конкретных данных представляемых для защиты по указанной специальности, кроме названия использованных автором программных продуктов для проведения предварительного поиска структур целевых соединений и последующей оценки их биологической активности. Так, например, автор не указывает на основании каких расчетов им был выбран ряд из 5 соединений для изучения их антитромботической активности.
2. В тексте диссертации, при указании экспериментальных данных и данных изучения биологической активности синтезированных соединений, автором не указаны имена и квалификация специалистов, выполнявших исследования, а именно этот момент, в совокупности с представленными данными, позволяет судить о достоверности приведенных результатов.
3. В 3 главе диссертации допущены ошибки и несоответствия при написании структурных формул синтезированных соединений на рисунках их названиям по тексту:
 - на странице 104 автором допущена ошибка при указании структурной формулы соединения (10);
 - на странице 105 неверно указаны структурные формулы соединений на рисунке 3.10.
4. В таблице 3.68 пропущена колонка со значениями выхода указанных соединений, что делает данную таблицу бесполезной.

5. В автореферате некорректно использована нумерация синтезированных соединений: нумерация начинается с соединения (13) и далее по тексту не имеет четкой последовательности. Автореферат является самостоятельным трудом и нумерацию соединений следовало провести последовательно, начиная с номера (1).

Рецензентом отмечено, что высказанные замечания не снижают общую положительную оценку работы, которая соответствует установленным требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор работы, Минин Д.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

6. Отзыв доктора химических наук Родина Игоря Александровича, ведущего научного сотрудника кафедры аналитической химии, и.о. заместителя декана Химического факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

В отзыве отмечена актуальность, эффективный способ поиска агонистов PPAR δ/β и их метаболитов. Отзыв положительный, работа лишена серьезных недостатков, однако есть незначительные замечания, которые сводятся к следующему:

1. В обсуждении мало внимания уделяется оптимизации некоторых методик синтеза. Например, по первому способу получения, соединения этил 2-(2-метил-4-хлорметилфенокси)ацетата 49, автор не делает никаких выводов с чем связано увеличение выхода продукта.
2. Для некоторых соединений, как например *эндуробола* 13, были получены две окисленные формы: сульфоксид- и сульфонсодержащие аналоги. Почему для других соединений, пример: 4-[3-(4-трифторметилфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусной кислоты 43г, не были получены такие же окисленные формы.
3. В работе не указано, достигнута ли цель по снижению генотоксичности аналогов *эндуробола*.

Отмечено, что данные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе. Работа соответствует установленным требованиям, а ее автор, Минин Д.В., заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

7. Отзыв кандидата химических наук, доцента Кудрявцевой Татьяны Николаевны, руководителя научно-исследовательской лаборатории органического синтеза Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный университет».

В отзыве отмечается актуальность, большой объем выполненного эксперимента, дается положительная оценка новизне и значимости полученных результатов. К работе замечаний не имеется.

Отмечается, что работа соответствует установленным требованиям, а Минин Д.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

8. Отзыв доктора химических наук, профессора Горностаева Леонида Михайловича, профессора кафедры биологии, химии и экологии Федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет имени В.П. Астафьева» и кандидата химических наук Фоминых Ольги Игоревны доцента кафедры биологии, химии и экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный педагогический университет имени В.П. Астафьева».

Отзыв содержит положительную оценку актуальности проведенного исследования, отмечен высокий экспериментальный уровень работы. К работе имеются следующие замечания:

1. На странице 12, после рис. 7 предлог «с» является лишним;
2. На странице 13, после рис. 8, гидроксилламин гидрохлорид следовало бы назвать солянокислым гидроксидамином.

Рецензенты отмечают, что замечания в основном носят редакторский характер. Работа соответствует установленным требованиям, а Минин Д.В заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

9. Отзыв доктора химических наук Газиевой Галины Анатольевны, ведущего научного сотрудника лаборатории азотсодержащих соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» Российской академии наук.

В отзыве приведена краткая характеристика проведенного исследования. Отзыв положительный и есть одно замечание, которое сводится к следующему:

в актуальности темы исследования никак не отражена связь регулируемого рецепторами PPAR иммунного воспаления и тромбоза, что было бы логично с учетом поставленной в работе задачи исследовать антитромботическую активность синтезированных соединений.

Указывается, что высказанное замечание в целом не снижает общего хорошего впечатления от диссертационной работы. Диссертация соответствует установленным требованиям, а Минин Д.В заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации основан на тематике диссертационного исследования, посвященного химическому синтезу биологически активных гетероциклических соединений. Официальные оппоненты являются признанными учеными в области органической химии, что подтверждается публикациями их научных трудов по тематике, близкой к теме диссертационной работы, в ведущих зарубежных и российских журналах.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований, **разработан** алгоритм разработки новых PPAR δ/β агонистов с поэтапным подходом: расчетом генотоксичности и молекулярного докинга в сайт связывания рецептора. **Получены** новые арилазолметилтио-2-метилфеноксисукусные кислоты: 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксисукусные кислоты, 4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфеноксисукусные кислоты, 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксисукусные кислоты. **Получены** новые соединения – продукты метаболической трансформации *эндуробола*. **Исследована** PPAR активность

синтезированных соединений путем измерения равновесных констант связывания «белок-лиганд» с помощью поверхностного плазмонного резонанса.

На основании полученных данных были предложены наиболее перспективные PPAR δ/β агонисты: 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная, 4-[4-метил-5-(3-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная, 4-[4-метил-5-(4-хлорфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная, 4-[4-метил-5-(4-трифторметоксифенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная, 4-[4-метил-5-(4-трифторметилфенил)-4*H*-1,2,4-триазол-3-илметилтио]-2-метилфеноксиуксусная и 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-метилфеноксиуксусная кислоты для углубленного изучения биологической активности *in vivo* и отбора кандидата в качестве перспективного лекарственного препарата при лечении ожирения с диабетом 2 типа.

Теоретическая значимость исследования заключается в разработке методик синтеза новых арилазолилметилтио-2-метилфеноксиуксусных кислот – агонистов PPAR δ/β . Получены ряды соединений, содержащих в качестве линкера 4-метил-1,2,4-триазольные и 1,2,4-оксадиазольные гетероциклы. Подобраны оптимальные условия окисления для получения метаболитов целевых соединений в виде сульфоксидов и сульфонов. Синтезировано 34 соединения, неописанных ранее.

Оценка достоверности результатов исследования выявила: методики проведения синтезов, выделения и очистки продуктов приведены в полном объеме, указаны источники используемых реагентов и растворителей, указаны условия проведения физико-химических анализов и используемое оборудование, что обеспечивает возможность их воспроизведения. Экспериментальная работа выполнена на высоком уровне с использованием современного оборудования. Структуры соединений доказаны методами спектromетрии ЯМР, масс-спектриметрии высокого разрешения, элементного CHN-анализа. Индивидуальность и чистота всех соединений определены методами ГХ-МС и ВЭЖХ-МС анализа.

Теоретическая часть исследования основана на известных литературных данных в области органической химии, работа спланирована и выполнена в рамках традиционного подхода к оптимизации структуры соединения с сохранением биологической активности соединений. Идея проведения дизайна *эндуробола* обоснована анализом литературы, в результате которого были отмечены высокий биологический потенциал арилазолилметилтио-2-метилфеноксиуксусных кислот. Проведение экспериментальной части логично и последовательно, оно опирается на существующий научный опыт и не повторяет ранее опубликованные работы.

Научные положения, результаты и выводы по работе являются обоснованными, соответствуют и не противоречат устоявшимся закономерностям органической химии. На основании выполненных автором исследований разработанный алгоритм разработки новых PPAR δ/β агонистов с поэтапным подходом - с расчетом генотоксичности, молекулярным докингом в сайт связывания, синтезом новых арилгетарилметилтиофеноксиуксусных кислот, проведением исследований по определению константы диссоциации и ассоциации комплекса белка с синтезированными соединениями можно квалифицировать как научное достижение.

Личный вклад соискателя состоит в проведении анализа литературы, формировании целей и задач исследования, разработки методик получения соединений, синтеза, выделения и очистки арилазолилметилтио-2-метилфеноксиуксусных кислот. Автором проведена

интерпретация результатов исследования методами масс-спектрометрии, ЯМР-спектрометрии и элементного СНN-анализа. Им же проведена оценка антитромботической активности соединений турбидометрическим методом с использованием обогащенной тромбоцитами плазмы, а также в подготовке статей к публикации и подготовке тезисов докладов с последующим выступлением на конференциях.

Диссертационная работа на тему «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» представляет собой завершенное исследование, выполненное в соответствии с п. 1 «Выделение и очистка новых соединений» и п. 7 «Выявление закономерностей типа «структура – свойство» паспорта специальности 1.4.3. Органическая химия. Представленные в работе данные позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» является завершенной научно-квалификационной работой и соответствует всем требованиям п.2 «Положения о порядке присуждения ученых степеней в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева», (утвержденного приказом и.о. ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 103ОД от 14.09.2023).

На заседании диссертационного совета РХТУ.1.4.01 6 октября 2023 года принято решение о присуждении ученой степени кандидата химических наук Минину Дмитрию Вячеславовичу.

Присутствовало на заседании 11 членов диссертационного совета, в том числе 10 докторов наук по научной специальности, отрасли науки рассматриваемой диссертации 1.4.3. Органическая химия.

При проведении голосования члены диссертационного совета по вопросу присуждения ученой степени проголосовали.

Результаты тайного голосования:

«за» - 11,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Итоги голосования:

«за» - 11,

«против» - нет,

«воздержались» - нет.

Председатель
диссертационного совета

д.х.н., проф. Травень В.Ф.

Ученый секретарь
диссертационного совета

к.х.н. Чепцов Д.А.

«6» октября 2023 г.

