



«УТВЕРЖДАЮ»

И.О. ректора
РХТУ им. Д. И. Менделеева,
доктор технических наук, профессор
И.О. Мининцев

ма 2 2022 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия выполнена на кафедре химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева».

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. Минин Д.В. с 01 октября по 31 декабря 2022 г., с 01 февраля по 31 мая 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. Минин Д.В. в 2003 году окончил биологический факультет Саратовского государственного университета по специальности «Биология», специализации «Биохимия» с присуждением квалификации «Биолог. Преподаватель по специальности «Биология», диплом специалиста № ВСБ 0384679.

Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов выданы: МО РФ ФГКВОУ ВПО ВА РХБЗ им. Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко в 2015 г.; РХТУ им. Д.И. Менделеева в 2016 г.

Научный руководитель: к.х.н., доцент, зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева Попков Сергей Владимирович.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что необходим поиск перспективных лекарственных препаратов агонистов PPAR для лечения ожирения с диабетом 2 типа.

Диссертационное исследование Минина Д.В. охватывает дизайн, синтез и изучение свойств новых PPAR δ/β агонистов, так как существующие синтетические селективные агонисты, такие как *эндуробол*, обладают гепатотоксичной активностью. В рамках исследования проводилось исследование генотоксичности фрагментов молекулы *эндуробола* и намеченных к синтезу соединений с помощью программного продукта ACD/Percepta с использованием краткосрочных тестов и SAR-анализа. В ходе работы осуществлено предсказательное молекулярное моделирование в сайт связывания белка PPAR δ/β и потенциально биологически активных соединений с использованием программно-аппаратного комплекса «Алгокомб». На основании полученных расчетных данных отобраны и синтезированы ряды перспективных соединений: 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусные кислоты, 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусные кислоты и (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)уксусные кислоты.

Научная новизна заключается в следующем: разработан алгоритм поиска новых перспективных PPAR δ/β агонистов по схеме: молекулярный докинг, расчет генотоксичности, разработка методов синтеза и наработка образцов соединений, исследование PPAR активности методом спектроскопии поверхностного плазмонного резонанса. Разработана девятистадийная схема синтеза новых 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот на основе замещенных бензойных кислот. Предложен эффективный способ получения 3-арил-4-метил-1,2,4-триазолилметанолов. Разработана схема синтеза нового ряда 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот через промежуточные 5-арил-4-метил-2,4-дигидро-3Н-1,2,4-триазол-3-тионы и этил 2-(4-хлорметил-2-метилфенокси)ацетат. Разработана пятистадийная схема синтеза (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил метилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот на основе замещенных бензонитрилов. Разработаны эффективные методы синтеза стабильных продуктов возможной метаболической трансформации тиосодержащих агонистов PPAR δ/β в такие производные как сульфоксид- и сульфонсодержащие аналоги. Синтезировано всего 30 соединений, не описанных ранее.

Практическая ценность работы заключается в разработке эффективных методов синтеза новых агонистов PPAR δ/β рядов: 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот, (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил метилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот. Подобраны оптимальные условия окисления для получения метаболитов целевых гетероциклилметилтио- и

гетероциклических метил-2-метилфеноксиуксусных кислот в соответствующие сульфоксиды и сульфоны.

Проведенные исследования PPAR активности полученных соединений, как косвенным, так и прямым методом: путем измерения агрегации тромбоцитов и определения констант равновесных диссоциаций соединений с PPAR рецептором доказали применимость обоих методов для установления PPAR активности. В результате исследования антитромботической активности синтезированных соединений, содержащих метилтиазольный и 1,2,3-тиазольный фрагменты, было установлено, что (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-фенокси)уксусная кислота (метаболит эндуробола) превосходит по активности эндуробол, используемый в качестве эталона. Большое сродство сульфона-метаболита эндуробола к PPAR рецептору подтверждено методом поверхностного плазмонного резонанса.

Разработана методика определения констант диссоциации и ассоциации белок-лигандного комплекса рецептора PPAR δ/β с полученными агонистами методом поверхностного плазмонного резонанса: исследованы 25 соединений из четырех рядов замещенных феноксиуксусных кислот. Установлено, что наибольшую аффинность к белку проявляет (2-метил-4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4Н-1,2,4-тиазол-3-илметилсульфонил]фенокси)уксусная кислота.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 13 публикациях в рецензируемых изданиях, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, 4 статьи в журналах перечня ВАК. Результаты диссертации апробированы на 8 профильных конференций, включая конференции международного и всероссийского уровня: VII Молодежной конференции ИОХ РАН (г. Москва, 2017 г.); V, VII, VIII научной конференции молодых ученых ФГУП «НЦ «Сигнал» (г. Москва, 2017, 2018, 2019 г.); VIII Молодежной конференции ИОХ РАН (г. Москва, 2019); VI Междисциплинарной конференции Молекулярные и биологические аспекты химии, фармацевтики и фармакологии (г. Нижний Новгород, 2020); Всероссийской школе-конференции молодых ученых «ДНИ НАУКИ В ИГХТУ» (г. Иваново, 2022); XIV Международном конгрессе молодых ученых по химии и химической технологии «МКХТ-2022» (Москва, 2022).

Публикации по теме диссертации:

1. **Минин Д.В.** Синтез и определение антитромботической активности производных (2-метил-4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-триазол-5-илметилсульфанил] фенокси) уксусной кислоты / Д.В. Минин, С.В. Попков, М.Л. Бурдейный, В.М. Гончаров, С.В. Василевский // Тонкие химические технологии. – 2019. – № 3. – Т. 14. – С.60-69. DOI: 10.32362/2410-6593-2019-14-3-60-69.
2. **Минин Д.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 / Д.В. Минин, С.В. Попков, Г.В. Цаплин // Журнал органической химии. – 2023. – Т.59. – №2. – С.145-164. DOI: 10.31857/S0514749223020015.
Engl. Transl.: **Minin, D.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 /D.V. Minin, S.V. Popkov, G.V. Tsaplin // Russian Journal of Organic Chemistry. – 2023. – V. 59. – № 2. –P.207–223. DOI: org/10.1134/S107042802302001X.
3. **Минин Д.В.** Синтез [4-(3-(арил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил]метилтио)-2-метилфенокси]уксусных кислот – новых потенциальных PPAR агонистов / Д.В. Минин, С.В. Попков, К.В. Песочинская, Д.Р. Алексанов // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2023. – Т.72. – №7. – С.1648-1653.
4. **Минин Д.В.** Определение антитромботической активности метилтриазол- и триазолсодержащих PPAR дельта/бета агонистов / Д.В. Минин, С.В. Попков, М.Л. Бурдейный, С.Н. Мантров, В.М. Гончаров, С.В. Василевский // Medline.ru. Российский биомедицинский журнал. – 2018. – Т.19. – С.117-130.
5. **Минин Д.В.** Методы получения эфиров галогенметиларилоксиуксусных кислот - промежуточных соединений при синтезе агонистов PPAR β/δ / Д.В. Минин, Н.А. Бабаянц, Ю.Е. Романова, С.В. Попков // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т.36. – №8. – С.139-141.
6. **Минин Д.В.** Применение молекулярного докинга для поиска перспективных агонистов PPAR β/δ / Д.В. Минин, С.В. Попков // Успехи в химии и химической технологии. – 2022. – Т. 36. – №8. – С. 135-138.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3 Органическая химия в части решения задачи по исследованию реакционной способности органических соединений и области исследований по п. 1. Выделение и

очистка новых соединений и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство». Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Минина Дмитрия Вячеславовича является завершенной научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Минину Д.В.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (приказ №1523ст от 17 сентября 2021 г.), предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов кафедры, состоявшемся «31» мая 2023 года, протокол № 10.

В обсуждении приняли участие: зав. кафедрой доц., к.х.н. Попков С.В.; доц., к.х.н. Захарычев В.В.; доц., к.х.н. Мантров С.Н.; доц., к.х.н. Кузенков А.В.; ассистент Нефедов П.А.; ассистент Цаплин Г.В.; проф., д.х.н. Офицеров Е.Н.

Принимало участие в голосовании 10 человек. Результаты голосования: «За» - 10 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 10 от «31» мая 2023 г.

Председатель заседания:

Профессор кафедры химии и
технологии биомедицинских препаратов



Е.Н. Офицеров

Секретарь заседания



М.И. Семчукова

ПРОТОКОЛ

заседания кафедры химии и технологии органического синтеза

РХТУ им. Д.И. Менделеева

от «31» мая 2023 г. № 10

Присутствовали: (должность, фамилия, имя, отчество):

1. Заведующий кафедрой (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Попков Сергей Владимирович;
2. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Захарычев Владимир Владимирович;
3. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Мантров Сергей Николаевич;
4. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузенков Александр Владимирович;
5. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Нефёдов Павел Андреевич;
6. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Цаплин Григорий Валерьевич;
7. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Алексеева Екатерина Александровна;
8. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кармацкая Мария Николаевна;
9. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузнецова Екатерина Николаевна;
10. Заведующий лабораторией (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Катасонова Ирина Андреевна;
11. Ведущий инженер (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Семчукова Марина Игоревна;
12. Учебный мастер (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Синькевич Юрий Борисович;
13. Соискатель (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Минин Дмитрий Вячеславович;
14. Заведующий лабораторией (ФГУП НЦ «Сигнал») Василевский Сергей Валерьевич;
15. Младший научный сотрудник (ФГУП НЦ «Сигнал») Глушкова Мария Александровна;
16. Профессор (кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева) Офицеров Евгений Николаевич.

Всего присутствовало: 16 человек.

ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы Минина Дмитрия Вячеславовича, соискателя кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева на тему: «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов».

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре химии и технологии органического синтеза.

Тема диссертационной работы Минина Дмитрий Вячеславович и научный руководитель к.х.н., доцент, зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева Попков Сергей Владимирович утверждены на заседании Ученого совета РХТУ им. Д.И. Менделеева (протокол № 6 от 31.01.2023 г) и заседании Ученого совета ХФТ факультета (протокол № 3 от 28.12.2015 г).

СЛУШАЛИ:

Сообщение Минина Дмитрия Вячеславовича, изложившего основное содержание своей диссертационной работы.

Минину Дмитрию Вячеславовичу были заданы следующие вопросы:

(Офицеров Евгений Николаевич)

Почему в реакции окисления до сульфонов не использовали диоксид хлора, доступный и обладающий высокой селективностью в отличие от надуксусной кислоты? Что Вы можете сказать про хиральность полученных сульфоксидов, представленных на слайде 24? Может ли хиральность повлиять на агрегацию веществ с тромбоцитами? Могут ли два изомера отличаться по активности?

(Мантров Сергей Николаевич)

Насколько оправданы Ваши расчеты на генотоксичность молекулы по частям или лучше считать молекулу целиком? На сколько оправдан такой подход? Почему полученные соединения не исследовали на цитотоксичность? Будете ли проводить такие исследования? Какой механизм у реакции гидроксиметилирования N-метилтриазола? Как определили строение продукта?

(Офицеров Евгений Николаевич)

Какой показатель рKa у триазола? Как вы объясните сигналы протонов на ЯМР-спектре?

(Нефёдов Павел Андреевич)

На слайде 19 у Вас опечатка, ее необходимо исправить

(Мантров Сергей Николаевич)

Поясните механизм каталитического отщепления на слайде 19? Как у вас полимеризуется соединение 47 на слайде 21? Пробовали ли другие способы алкилирования при получении веществ ряда 52? Почему выбрали трет-бутилат калия в качестве основания?

(Нефёдов Павел Андреевич)

На слайде 19 у Вас опечатка, ее необходимо исправить

(Кузенков Александр Владимирович)

Поясните как проводили реакцию diazotирования для получения соединения 16? В этой реакции получается азид или, может быть, она идет с получением триазина?

(Офицеров Евгений Николаевич)

Расскажите про роль аскорбиновой кислоты в реакции циклоприсоединения, представленной на слайде 16?

(Цаплин Григорий Валерьевич)

Почему вы выбрали систему растворителей ТГФ: вода в реакции присоединения, а не использовали классические растворители, описанные в литературе? Можно привести характеристики EC₅₀ эндураболо. Приведите взаимосвязь между агонизмом PPAR рецепторов и агрегацией тромбоцитов.

В обсуждении приняли участие:

1. Заведующий кафедрой (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Попков Сергей Владимирович;
2. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Захарычев Владимир Владимирович;
3. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Мантров Сергей Николаевич;
4. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузенков Александр Владимирович;
5. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Нефёдов Павел Андреевич;
6. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Цаплин Григорий Валерьевич;
7. Соискатель (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Минин Дмитрий Вячеславович;
8. Учебный мастер (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Синькевич Юрий Борисович;
9. Профессор (кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева) Офицеров Евгений Николаевич.

ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Минина Дмитрия Вячеславовича, принять следующее заключение:

Рекомендовать к защите на соискание степени кандидата химических наук по научной специальности 1.4.3. Органическая химия диссертационную работу Минина Дмитрия Вячеславовича на тему «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов».

Председатель заседания:

Профессор кафедры химии и
технологии биомедицинских материалов



Е.Н. Офицеров

Секретарь заседания, ведущий
инженер кафедры химии и
технологии органического синтеза



М.И. Семчукова