

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Минина Дмитрия Вячеславовича, выполненную на тему:

«Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов»

и представленную в Диссертационный совет РХТУ.1.4.01 ФГБОУ ВО

«Российский химико-технологический университет имени

Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических

наук по специальности 1.4.3 Органическая химия

Актуальность темы. Важной и актуальной задачей, которую успешно решает органическая химия, является синтез новых биологически активных веществ. Большая часть современных синтетических исследований посвящена гетероциклическим соединениям, многие из которых входят в состав как эндогенных соединений, так и лекарственных препаратов. В частности, химия триазолов, оксадиазолов, а также конденсированных производных на их основе, является предметом широких исследований, ввиду важного синтетического и биологического значений.

К наиболее известным препаратам, включающим в себя 1,2,4-триазольный фрагмент относятся *алпразолам*, *триазолам*, являющиеся транквилизаторами и применяющиеся для лечения тревожных неврозов, а также *флуконазол* и *вориконазол*, используемые в качестве антимикотических средств. В свою очередь оксадиазольный фрагмент встречается в таких лекарственных препаратах как *буталамин*, который обладает сосудорасширяющим действием, *оксоламин*, проявляющий противокашлевое и противовоспалительное действие. Значение данных структур не ограничивается их биологическим применением. Например, меркапто-1,2,4-триазолы могут выступать субстратами в препаративной органической химии для синтеза новых конденсированных гетероциклов: триазолотриазолов, триазолотиадиазолов, триазолотиазинов, триазолотиазепинов и других.

Один из представителей замещенных триазолов - *эндуробол* - {4-[(4-метил-2-[4-(трифторметил)фенил]-1,3-тиазол-5-ил)метил]сульфанил}-2-метилфенокси)уксусная кислота - известен как первый синтетический агонист PPAR рецепторов, был предложен в качестве препарата для лечения ожирения и сахарного диабета 2 типа. Однако, у препарата была выявлена высокая канцерогенная активность, из-за чего он не применяется в качестве лекарственного средства.

Настоящее исследование, направленное на поиск новых соединений - синтетических агонистов PPAR рецепторов - аналогов *эндуробола*, рядов 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот, 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот и (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илметилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот, содержащих в своей структуре триазольные или оксадиазольные фрагменты, является **актуальным**.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в том, что автором предложен подход к поиску новых PPAR агонистов, основанный на компьютерном моделировании новых соединений с различными пятизвеньевыми гетероциклическими ядрами с последующим расчетом энергий их связывания с рецептором. Следующим этапом являлось экспериментальное определение констант диссоциации исследуемых агонистов с рецептором и выявление их антитромботической активности, как проявления взаимодействия с PPAR рецепторами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Предложен общий подход к синтезу новых замещенных 1,2,4-триазолов, 1,2,4-оксадиазолов - потенциальных агонистов PPAR рецепторов. Предсказаны их возможные метаболиты первой фазы и синтезированы некоторые представители метаболитов в виде сульфоксидов и сульфонов.

Разработаны методики синтеза новых гетероциклических соединений ряда метилфеноксиуксусных кислот, содержащих 5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтио- и 3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-илтио-фрагменты.

В работе получено более 30 новых соединений с полностью подтвержденным строением.

Разработана методика определения констант диссоциации белок-лигандного комплекса рецептора PPAR с синтезированными агонистами методом поверхностного плазмонного резонанса. Выявлены соединения с низкими константами диссоциации, например: 4-[4-метил-5-(3,4-дихлорфенил)-4H-1,2,4-триазол-3-илметилсульфонил]-2-метилфеноксисукусная кислота, предложенная для дальнейшего изучения *in vivo*.

Структура и объем работы. Диссертационное исследование Минина Д.В. выполнено в классической форме. Оно состоит из введения, обзора литературы, обсуждения полученных автором результатов, экспериментальной части, заключения и списка литературы, который насчитывает 123 ссылки, ряд из которых принадлежат автору работы. Диссертация изложена на 200 страницах, включает 87 таблиц и 75 рисунков.

Обзор литературы освещает известные методы синтеза *эндуробола* и его аналогов, содержащих в своей структуре тиазольные и тиадиазольные фрагменты, представлен преимущественно зарубежными публикациями за последние 20 лет, что подчеркивает актуальность настоящего исследования. В литературном обзоре подробно описана структура рецептора PPAR и представлены основные типы соединений, активирующих этот рецептор.

При обсуждении результатов автором приведен расчет энергий связывания с рецептором PPAR, как *эндуробола*, так и его возможных аналогов. Из ряда соединений отобраны перспективные, для которых оценена вероятная генотоксичность и основные пути биотрансформации с целью дальнейшей разработки направлений синтеза выбранных соединений.

Образцом сравнения активности исследуемых веществ в работе использовался *эндуробол*, синтезированный по известной методике. В качестве исходных веществ для построения замещенных 1,2,4-триазолов и 1,2,4-оксадиазолов были использованы замещенные бензойные кислоты и

бензонитрилы соответственно. Дальнейшее построение циклов автор проводил через промежуточные гидразиды и аминоксисмы. Предложенные подходы к синтезу новых гетероциклических соединений не вызывают сомнения.

Необходимо отметить, что автор удачно приводит ссылки на собственные публикации.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений, так как они получены с применением необходимых методов физико-химического анализа: ^1H и ^{13}C ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, элементного анализа и других методов, представленных в экспериментальной части.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертационного исследования.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на 5 всероссийских и международных научных форумах. Основное содержание работы представлено в 10 публикациях, из них 4 статьи в рецензируемых зарубежных и отечественных журналах, включенных в перечень ВАК, 6 тезисов докладов на всероссийских и международных конференциях.

Замечания по работе.

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*-PrOH); 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, 19a** и **19b** 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).

Указанные замечания не снижают научной значимости исследования и не влияют на достоверность, а также на основные выводы, сделанные в работе.

Материалы, приведенные в диссертации Минина Д.В., представляют интерес для исследователей, работающих в области химии гетероциклических соединений, и могут быть использованы в поисковых работах по синтезу новых биологически активных веществ.

Заключение. Диссертационная работа Минина Дмитрия Вячеславовича характеризуется актуальностью и имеет необходимый 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.

Таким образом, диссертационная работа Минина Дмитрия Вячеславовича на тему «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов» представляет собой завершенное исследование, выполненное в соответствии п. 1 «Выделение и очистка новых соединений», по 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», утвержденном приказом ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева №1523ст от 17.09.2021 г., а её автор, Минин Дмитрий Вячеславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 Органическая химия.

Официальный оппонент

Заместитель генерального директора
по инновационному развитию
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-
исследовательский институт
органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

доктор химических наук, доцент

Куткин Александр Валерьевич
12 сентября 2023 г.

111024, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 23.
Тел./факс: (495) 673-75-30, E-mail: kutal@mail.ru

Личную подпись доктора химических наук, доцента Куткина Александра Валерьевича заверяю.

Ученый секретарь ФГУП «ГосНИИОХТ»
кандидат фармацевтических наук



У.А. Мурашова