

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Минина Дмитрия Вячеславовича на тему: «Синтез и биологическая активность агонистов PPAR и их метаболитов», представленную в диссертационный совет РХТУ.1.4.01 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности: 1.4.3 – Органическая химия.

Агонисты PPAR δ/β считаются перспективными для лечения дислипидемии, ожирения, нарушений механизмов восстановления и регенерации тканей и активно исследуются как средства для лечения ожирения и нормализации уровня холестерина. Поэтому дизайн, синтез и изучение свойств новых перспективных PPAR δ/β агонистов, способных выступать в качестве новых эффективных лекарственных препаратов для лечения ожирения с диабетом 2 типа, а также разработка методов синтеза, изучение химических, физических, биологических свойств метаболитов PPAR δ/β агонистов является актуальной задачей, имеющей большое практическое значение.

Судя по автореферату, Д.В. Мининым выполнен большой объем эксперимента. На основании осуществленного молекулярного докинга и расчета генотоксичности им выявлены перспективные новые агонисты PPAR δ/β . При этом следует особо отметить синтетическую часть работы, выполненную Д.В. Мининым, его мастерство в планировании и реализации многостадийных схем синтеза. В частности, им разработана и реализована девятистадийная схема синтеза 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илметилтио)-2-метилфеноксиуксусных кислот на основе замещенных бензойных кислот; разработана схема синтеза нового ряда 4-(5-арил-4-метил-1,2,4-триазол-3-илтиометил)-2-метилфеноксиуксусных кислот. Автором предложен эффективный способ получения 3-арил-4-метил-1,2,4- триазолилметанола. Разработана пятистадийная схема синтеза (4-[3-арил-1,2,4-оксадиазол-5-ил метилтио]-2-метилфенокси)уксусных кислот на основе замещенных бензонитрилов, а также предложены эффективные методы синтеза стабильных продуктов возможной метаболической трансформации вышеперечисленных тиосодержащих агонистов PPAR δ/β в такие производные как сульфоксид- и сульфосодержащие аналоги.

В результате автором синтезировано 34 соединения, не описанных ранее. Структуры всех соединений подтверждены с помощью современных физико-химических методов анализа. В результате исследования антитромботической активности синтезированных соединений, содержащих метилтиазольный и 1,2,3-триазольный фрагменты было установлено, что синтезированная автором 4-[4-метил-2-(4-трифторметилфенил)-1,3-тиазол-5-илметилсульфонил]-2-

метилфеноксиуксусная кислота превосходит по активности эндуробол, используемый в качестве эталона.

Интересна разработанная Д.В. Мининым методика определения констант диссоциации и ассоциации белоклигандного комплекса рецептора PPAR δ/β с синтезированными агонистами с помощью метода поверхностного плазмонного резонанса, позволившая автору выявить соединения, проявляющие наибольшую аффинность к белку.

Таким образом, можно отметить, что в целом автором разработана методология поиска новых PPAR δ/β агонистов (арилазолилметилтио-2-метилфеноксиуксусных кислот) состоящая из докинга с использованием компьютерных программ «ACD/Percepta», «Алгокомб», синтеза новых соединений, содержащих в качестве линкера различные азолы, и испытания полученных соединений методом поверхностного плазмонного резонанса.

Результаты исследований Д.В. Минина в достаточной степени опубликованы, в том числе, в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных.

Таким образом, представленные в автореферате 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 ректора РХТУ им. Д.И. Менделеева № 1523ст от 17.09.2021 г., а ее автор, Минин Дмитрий Вячеславович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Кандидат химических наук (02.00.08 – Химия элементоорганических соединений),
доцент, руководитель научно-исследовательской
лаборатории органического синтеза
ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»
Министерства науки и высшего образования РФ
Почтовый адрес: 305000 Курская область, г. Курск, ул. Радищева, 33.
Тел.: 8-905-159-97-61
E-mail: labos.kursksu.ru

Выражаю согласие на обработку персональных данных

«20» 09 2023

Кудрявцева Татьяна Николаевна

