

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессора Шорманова Владимира Камбулатовича по диссертации Кизимовой Ирины Анатольевны на тему: «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Одно из важных направлений развития современных фармацевтической химии и фармакогнозии составляет разработка новых и оптимизация уже известных подходов к поиску и получению перспективных биологически активных соединений с точки зрения возможного их использования в качестве потенциальных лекарственных средств.

Данному важному направлению фармацевтической науки в полной мере соответствует представленная к защите диссертация Кизимовой Ирины Анатольевны, которая посвящена поиску новых биологически активных соединений среди продуктов взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с OH-, NH- и SH- нуклеофилами.

Это однозначно говорит в пользу актуальности выполненной диссертационной работы.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна диссертации состоит, в частности, в доказательстве региоселективности протекания реакции гидразида N-фенилантраниловой кислоты по второму атому углерода ацилпировиноградных кислот с образованием неизвестных до настоящего времени 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)- гидразонобутановых кислот.

Автором впервые получены 5-замещенные 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фуран-дионов путём циклизации гидразонокислот.

Установлено, что взаимодействие 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с первичными и вторичными спиртами можно осуществить при каталитическом воздействии триэтиламина.

Диссертантом предложен вариант получения гидразонамидов ацилпировиноградных кислот путём дециклизации 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под влиянием первичных аминов.

Основываясь на рециклизации 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов под действием производных циануксусной кислоты, Кизимовой И.А. впервые синтезированы эфиры и амиды 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот.

С использованием комплекса современных высокотехнологичных методов анализа автором убедительно доказана структура вновь синтезированных соединений и выявлены особенности их строения.

В ряду синтезированных веществ выполнены исследования по выявлению наиболее фармакологически активных соединений с противовоспалительной, анальгетической, цитотоксической активностью, определена их острая токсичность.

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов определяется широким перечнем используемых источников информации, обширным экспериментальным материалом, современными высокотехнологичными методами исследования (масс-спектрометрия, спектроскопия ядерного магнитного резонанса, ИК-спектроскопия, рентгеноструктурный анализ) и статистической обработкой данных.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений, выдвинутых и сформулированных автором в диссертации, подтверждается рациональным и грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором методов исследования, наглядными, содержательными иллюстрациями и табличными данными, а также проведенной статистической обработкой полученных результатов.

Заключение диссертации доказательно, обосновано и в полной мере соответствует поставленным задачам.

Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Диссертантом изучены особенности взаимодействия ацилпировиноградных кислот с гидразидом N-фенилантраниловой кислоты,

приводящего к образованию 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)-гидразобутановых кислот.

Посредством циклизации 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот автором получены 5-замещенные 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов.

Показана возможность образования алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов и N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов посредством дециклизации 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов в условиях воздействия первичных и вторичных спиртов, первичных алифатических, ароматических и гетероциклических аминов.

Кизимовой И.А. доказано, что в реакции 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с производными циануксусной кислоты как продукты рециклизации могут быть получены эфиры и амиды 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот.

Всего автором диссертации осуществлён синтез 102 ранее не описанных соединений. Среди соединений данной группы антибактериальная и противогрибковая активность изучена у 22 соединений, противовоспалительная – у 48, анальгетическая – у 42, цитотоксическая – у 1 соединения, острая токсичность – у 4.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Исследования, представленные в диссертации, выполнены в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Оценка содержания диссертации

Построение диссертации соответствует традиционному подходу и включает в себя введение, обзор литературы (первая глава), 4 главы экспериментального характера, заключения, списка литературы,

приложения. Список литературы включает 144 публикации, в том числе 32 – на иностранных языках. Объем диссертации составляет 167 страниц машинописного текста. В работе приводятся 44 схемы, 29 таблиц и 10 рисунков.

Вопросы и замечания

1. По каким критериям проводился отбор впервые синтезированных структур для проведения фармакологического скрининга?

2. Почему в качестве биологических моделей для определения различных видов фармакологической активности использовались нелинейные животные?

3. Планируется ли патентование разработанных способов получения новых биологически активных соединений?

4. В тексте диссертации выявлены отдельные пунктуационные и орфографические ошибки.

В целом, указанные замечания не снижают общей ценности результатов и выводов работы Кизимовой И.А., которая выполнена на высоком научно-теоретическом и практическом уровне.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

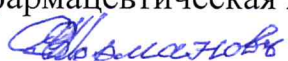
Заключение

Диссертационная работа Кизимовой Ирины Анатольевны на тему: «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по поиску и оптимизации путей и условий получения перспективных биологически активных продуктов взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с рядом нуклеофильных реагентов.

Диссертационная работа Кизимовой Ирины Анатольевны на тему: «Синтез биологически активных соединений на основе взаимодействия 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с нуклеофильными реагентами» соответствует требованиям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – Кизимова Ирина

Анатольевна – заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор  Шорманов Владимир Камбулатович

Адрес: 305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3,
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Телефон: 8-(4712)-58-13-23
Факс: 8-(4712)-56-73-99
R-WLADIMIR@yandex.ru

Подпись профессора Владимира Камбулатовича Шорманова удостоверяю –
начальник управления кадров Курского государственного медицинского
университета

 Наталья Николаевна Сорокина

«5» октября 2020 г.

