



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (ФГБОУ ВО БГМУ
МИНЗДРАВА РОССИИ)
ул. Ленина, 3, г. Уфа, Республика Башкортостан,
Российская Федерация, 450008
тел. (347)272-41-73, факс 272-37-51
[http:// www.bashgmu.ru](http://www.bashgmu.ru), E-mail: rectorat@bashgmu.ru
ОКПО 01963597 ОГРН 1020202561136
ИНН 0274023088 КПП 027401001

№ _____
На № _____ от _____

Утверждаю
Проректор по научной работе
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Башкирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.м.н.,
профессор


Рахматуллина И.Р.
« 05 » 11 2020 г.


Отзыв

ведущей организации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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 в диссертационный совет Д 208.068.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы

Создание высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств на основе направленного синтеза биологически активных

соединений является одной из важнейших задач фармацевтической науки. Большой интерес с этой точки зрения представляют 3-гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-оны в качестве исходных субстратов для синтеза новых биологически активных соединений, среди которых обнаружены вещества, проявляющие разные виды фармакологической активности при низкой токсичности.

К настоящему времени из гидразоно(имино)-3*H*-фуран-2-онов недостаточно исследованы 3-ацилгидразоны 2,3-фурандионов, поэтому дальнейшее изучение их химических свойств, биологической активности продуктов химических превращений является актуальным.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Циклизацией 4-*R*-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразонобутановых кислот под действием пропионового ангидрида впервые получены 5-замещенные 3-(2-*N*-фениламинобензоил)гидразоны 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, изучены их химические реакции с ОН-, NH- и СН-нуклеофилами. В зависимости от типа нуклеофильного реагента образуются

продукты дециклизации – гидразоноэфиры, гидразоноамиды ацилпировиноградных кислот или рециклизации – 2-аминопирролы.

Изучена противовоспалительная, анальгетическая, антибактериальная, противогрибковая, цитотоксическая активности синтезированных соединений. Выявлены соединения-лидеры, обладающие анальгетической, противовоспалительной, цитотоксической активностью, определена их острая токсичность.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов анализа: ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа, а также обработкой результатов биологических экспериментов методами математической статистики. Степень обоснованности научных положений и выводов определяется достаточным объемом экспериментальных данных, их грамотным анализом и интерпретацией, которые позволили решить поставленные задачи.

Теоретическая и практическая значимость

Автором разработаны методики синтеза 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутановых кислот, 5-замещенных 3-(2-N-фениламинобензоил)гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов, алкил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразобутаноатов, N-алкил/арил/гетарил-4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоилгидразоно)бутанамидов, эфиров и амидов 2-амино-4-оксо-5-(2-оксо-2-R-этилиден-1-(2-фениламино)бензамидо-4,5-дигидро-1H-пиррол)-3-карбоновых кислот. По результатам исследования для дальнейшего изучения предложены два соединения, проявляющие высокую анальгетическую, противовоспалительную, цитотоксическую активность.

Практическая значимость полученных в диссертационной работе результатов подтверждена актами внедрения в учебный процесс кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России и в работу научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ.

Рекомендации по использованию результатов диссертации для науки и практики

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании по методам синтеза, доказательству структуры, биологической активности, целесообразно использовать в научно-исследовательских центрах и вузах фармацевтического и химического профилей, исследования которых связаны с синтезом биологически активных веществ и изучением их свойств.

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации для углубленных исследований соединений с высокой анальгетической, противовоспалительной и цитотоксической активностью.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа Кизимовой И.А. изложена на 167 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, объектов и методов исследования, обсуждения экспериментальных результатов, биологической активности, экспериментальной химической части, заключения, списка литературы, приложения. Диссертация содержит 44 схемы, 29 таблиц и 10 рисунков. Список литературы включает 144 работы, из которых 32 на иностранных языках.

Во введении автором сформулирована актуальность темы исследования, указана степень разработанности темы, определены цель и задачи, показаны научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 содержит обзор литературы по методам синтеза, исследованию химических свойств и биологической активности производных 3-гидразано(имино)3*H*-фуран-2-онов.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования.

Третья глава посвящена собственным исследованиям. Диссертантом описаны синтезы новых производных ацилпировиноградных кислот: гидразонокислот, имеющих при втором атоме углерода фрагмент гидразида N-фенилантрапиловой кислоты, гидразонов 2,3-фурандионов, гидразоноэфиров и замещенных гидразоноамидов ацилпировиноградных кислот, производных 2-аминопиррола.

В четвертой главе описаны результаты биологических испытаний синтезированных соединений. Представлены данные по противомикробной, противовоспалительной, анальгетической, цитотоксической активности и острой токсичности.

В пятой главе представлена экспериментальная часть, в которой даны описания методик.

По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, из которых 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций.

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

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование и содержит результаты, которые вносят определенный вклад в развитие фармацевтической науки и практики.

Однако при общей положительной оценке работы Кизимовой Ирины Анатольевны, возникли следующие вопросы и замечания:

1. В ряде случаев отсутствует описание ИК-спектров некоторых соединений (табл. 5,7,11,13,15).

2. Как было установлено, что реакция гидразидов N-фенилантралиновой кислоты с образованием ранее не описанных 4-R-4-оксо-2-(2-фениламинобензоил)гидразинобутановых кислот протекает именно по второму атому углерода ацилпировиноградных кислот?
3. Как было определено процентное содержание таутомерных форм соединений?
4. Определение растворимости соединений нужно было проводить в соответствии с требованиями действующей фармакопеи.
5. В работе и в автореферате присутствуют как опечатки, так и некоторые стилистические погрешности изложения.

Вместе с тем, следует отметить, что указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер, не снижают научную и практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

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 самостоятельной законченной научно-квалификационной работой по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики, в которой содержится решение важной задачи современной фармацевтической химии по направленному синтезу и поиску высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню апробации и

опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Кизимовой Ирины Анатольевны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 01.10.2018. с изм. от 26.05.20), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Кизимова Ирина Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 3 от «09» октября 2020 г.)

Заведующий кафедрой фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
450008, РФ, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
8(347)272-41-73,
e-mail: rectorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия и
фармакогнозия), профессор

Халиуллин Феркат Адельзянович

Подпись:	
Заверяю:	
Ученый секретарь	ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России	