

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от «27» февраля 2018 г., № 22

О присуждении Сычевой Ирине Валерьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, свойства, биологическая активность N-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов» по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «22» декабря 2017 года (протокол заседания № 15) диссертационным советом Д 208.068.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, утвержденный приказом №753/нк от 12.07.2017 года.

Соискатель Сычева Ирина Валерьевна, 1990 года рождения. В 2012 году соискатель окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Фармация». В период подготовки диссертации соискатель, Сычева Ирина Валерьевна, обучалась в очной аспирантуре на кафедре общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) с 01.10.2012 г. по 30.09.2015 г. по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Работает в государственном бюджетном учреждении

здравоохранения Пермского края «Пермский краевой клинический наркологический диспансер» в химико-токсикологической лаборатории в должности химика-эксперта. Диссертация выполнена на кафедре общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России.

Научный руководитель – доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор Гейн Владимир Леонидович, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра общей и органической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Оганесян Эдуард Тоникович, доктор фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессор, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра органической химии, заведующий кафедрой;

2. Глушков Владимир Александрович, доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), доцент, «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» - филиал федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, лаборатория биологически активных соединений, старший научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, - в своем положительном отзыве, подписанном Халиуллиным Феркатом Адельзяновичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессором, заведующим кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, указала, что диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи синтеза биологически активных производных ароилпировиноградных кислот, содержащих остаток сульгина,

имеющей значение для развития фармацевтической науки; отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» № 842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор – Сычева Ирина Валерьевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Отзыв обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России 19 января 2018 г. (протокол № 6).

Соискатель имеет 12 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 12 работ; из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. Общий объем составляет 2 печатных листа, авторский вклад – 87 %. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:

1. Синтез 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов / В.Л. Гейн, И.В. Ковтоногова, О.В. Бобровская [и др.] // Журн. общ. химии. – 2014. – Т. 84, вып. 2. – С. 271 - 274.
2. Синтез и антибактериальная активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых (ароилпировиноградных) кислот / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова [и др.] // Журн. общ. химии. – 2015. – Т. 85, вып. 4. – С. 588-591.
3. Синтез 5-[*N*-(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-*b*]-2-имидазолиден)аминосульфони́лфенил]-3,4-диарил-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2015. – Т. 51, вып. 8. – С. 1151 - 1153.
4. Синтез и антибактериальная активность 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-*c*]пиразол-6-онов / О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова, В.Л. Гейн [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2016. – Т. 50, № 1. – С. 17 - 18.

5. Синтез метил-4-арил-2-{{4-(карбамимидоилсульфамойл)фенил}амино}-4-оксобут-2-еноатов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова [и др.] // Журн. органич. химии. – 2016. – Т. 52, вып. 12. – С. 1771 - 1773.
6. Синтез и ростостимулирующая активность метил 4-арил-2-{{4-(*N*-*R*-сульфамойл)фенил}амино}-4-оксобут-2-еноатов / В.Л. Гейн, О.В. Бобровская, И.В. Ковтоногова [и др.] // Бутлеровские сообщения. – 2016. – Т. 48, № 12. – С. 26 - 31.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. 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, фармакогнозия) Шорманова Владимира Камбулатовича. Отзыв положительный, без замечаний, содержит вопрос к диссертанту – с чем связано отсутствие охранных документов (в частности, патентов) на методики синтеза новых биологически активных химических соединений и имеется ли перспектива их получения?
2. Заведующего кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича. Отзыв положительный, содержит вопросы: В чем заключались задачи и цели синтеза *N*-замещенных сульфамидов, ведь достоверно известно, что в этом случае они теряют антимикробную активность? Какую модель сахарного диабета использовали для изучения сахароснижающей активности вновь синтезированных соединений? Замечания: На странице 11 соотношение соединений 23а и 23б оценивается по интегральной интенсивности сигнала NH-групп, что кажется весьма опрометчивым, поскольку возможен протонный обмен, и, вообще, хотелось более подробной информации – структура соединений очень непростая.

3. Профессора кафедры химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессора Сичко Алика Ивановича. Отзыв положительный, содержит пожелание: желательно продолжить исследования по получению соединений, обладающих анальгезирующим и антибактериальным действием.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью, своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере исследований; способностью определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан новый препаративный способ синтеза *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот на основе реакции сульгина с метиловыми эфирами ароилпировиноградных кислот в присутствии безводного ацетата натрия в среде ледяной уксусной кислоты;

предложены методики синтеза ранее неизвестных метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот и 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов;

доказаны закономерности синтеза *N*-ариламидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, обеспечивающих высокий выход продуктов – 61-91%. Изучены физико-химические свойства полученных соединений;

синтезировано 88 ранее неизвестных соединений, содержащих в своей структуре остаток 4-аминобензолсульфонилгуанидина, среди которых выявлены соединения, обладающие выраженной анальгетической активностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказаны закономерности синтеза ранее неизвестных *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов ароилпировиноградных кислот, метиловых эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых

кислот, 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-онов и их производных, что позволяет получать соединения с заданной комбинацией заместителей;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы основные методы органического и фармацевтического синтеза; проведен первичный фармакологический скрининг полученных соединений на различные виды биологической активности;

изложены материалы по синтезу *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных;

раскрыты возможности использования гуанидинового фрагмента в реакции замещенных пирроло[3,4-*c*]пиазол-6-онов с нингидрином для синтеза гетероциклических соединений;

изучены особенности строения сложных структур с использованием ИК-, ЯМР ¹H- и ¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа. Исследована связь структуры с биологической активностью полученных соединений. Для дальнейшего углубленного исследования выявлен перспективный 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, проявляющий анальгетическую активность;

проведена модификация методик синтеза енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы дальнейшего использования полученных данных для целенаправленного синтеза новых *N*-ариламидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и замещенных пиррол-2,3-дионов;

созданы простые и эффективные методы синтеза новых *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот, 1,4,5-тризамещенных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных, обладающих различными видами биологической активности;

рекомендован для дальнейшего углубленного исследования 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он,

проявляющий выраженную анальгетическую активность, превосходящую по действию эталон сравнения нимесулид, и являющийся практически нетоксичным;

представлены методические и практические рекомендации по способу синтеза *N*-ариламидов ароилпировиноградных кислот, качественному анализу замещенных пиррол-2,3-дионов, используемые в научно-исследовательском и учебном процессе кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, а также научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений ФГБОУ ВО ПГНИУ.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

достоверность результатов исследований не вызывает сомнений и базируется на использовании современных методов анализа, в частности ЯМР ^1H -, ^{13}C -, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа, а также биологических и статистических методов.

Теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации.

Идея базируется на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых.

Использованы и обработаны данные электронных баз, дополнены новыми результатами и данными изучаемого вопроса.

Установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках.

Использованы современные методики сбора и обработки исходной информации.

Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации дополняют новыми результатами и данными изучаемый вопрос.

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач, определении плана исследований, сборе и анализе данных зарубежной и отечественной научной литературы, синтезе органических соединений, интерпретации физико-химических и инструментальных методов анализа, изучении результатов исследования биологической активности, выполнении

статистической обработки полученных данных, подготовке статей к публикации, личном участии в апробации результатов исследования.

На заседании 27 «февраля» 2018 г. диссертационный совет принял решение присудить Сычевой Ирине Валерьевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 18, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Заместитель председателя диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

 Несчисляев Валерий Александрович

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук

 Замараева Татьяна Михайловна

«27» февраля 2018 г.

