

## ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Оганесяна Эдуарда Тониковича на диссертацию Сычевой Ирины Валерьевны на тему: «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность выполненного исследования**

Диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны посвящена актуальной проблеме – поиску новых высокоэффективных и малотоксичных органических соединений среди *N*-замещенных амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, полученных на основе 4-аминобензолсульфонилгуанидина (сульгина), обладающих широким спектром биологической активности, из которых следует отметить антибактериальную, противогрибковую, гипогликемическую, анальгетическую, противовоспалительную, а также ростостимулирующую активность.

### **Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность**

Автором впервые предложен простой способ синтеза *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-ароил-2-гидрокси-4-оксобутиеновых кислот, заключающийся во взаимодействии метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот с 4-аминобензолсульфонилгуанидином в присутствии безводного ацетата натрия и в среде уксусной кислоты. Автором установлено также, что в отсутствие ацетата натрия взаимодействие 4-аминобензолсульфонилгуанидина с метиловыми эфирами 4-арил-4-оксо-2-бутиеновых кислот приводит к образованию метильных эфиров 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)-фениламино]-4-оксо-2-бутиеновых кислот. Впервые получены ранее неописанные енаминоэфиры ароилпировиноградных кислот

и 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих остаток 4-аминобензолсульфонилгуанидина.

При изучении химических свойств полученных амидов 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот с гидразингидратом и/или гидроксиламином образуются соответствующие N-замещенные 5-арил-1H-пиразол-3-карбоксамиды или 5-арил-изоксазол-3-карбоксамиды.

Впервые изучена реакция 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пиразол-6-онов с нингидрином с образованием новых гетероциклических соединений.

При изучении биологической активности синтезированных соединений выявлены антибактериальная, противогрибковая, гипогликемическая, противовоспалительная, анальгетическая активности, а также ростостимулирующая активность на семена пшеницы.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений и базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных, использовании современных физико-химических, инструментальных, биологических и статистических методов.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, выдвинутых соискателем, основывается на использовании классических и модифицированных методик синтеза, современных методов исследования с применением компьютерных технологий, физико-химических методов анализа подтверждения структуры полученных соединений. Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

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

По ходу выполнения экспериментальной части исследования автором разработаны и/или усовершенствованы ряд препаративных методов синтеза замещенных непредельных кислот, амидов и кетонов, что, несомненно, имеет как теоретическое, так и практическое значение.

Полученные автором результаты можно использовать для целенаправленного синтеза новых *N*-ариламидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и замещенных пиррол-2,3-дионов.

Получен 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, проявивший выраженную анальгетическую активность и относящийся к классу практически нетоксичных веществ. Данное соединение рекомендовано для дальнейших углубленных исследований.

Результаты исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс 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.

#### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно 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».

#### **Оценка содержания диссертации**

Текст диссертации изложен по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, а также списка

литературы, включающего 157 источников, из которых 39 на иностранных языках. Работа иллюстрирована 39 таблицами и 3 рисунками.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, избранной для исследования, формулирует цель и задачи исследования. Здесь же представлены научная новизна полученных данных, теоретическая и практическая значимость работы.

В обзоре литературы автор в лаконичной форме изложил сведения о методах синтеза, свойствах и биологической активности амидов, энаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и замещенных тетрагидропиррол-2,3-дионов. Критическое осмысление материала этой главы позволило автору обосновать актуальность темы.

Вторая глава посвящена собственным исследованиям. Здесь описаны синтез и свойства *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, 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.

Приведены схемы реакций, подробно описаны спектральные характеристики.

Третья глава – это экспериментальная химическая часть, в которой представлены методики, которые были использованы автором при синтезе целевых структур, а также указаны приборы, на которых были произведены исследования.

В четвертой главе изложены результаты фармакологического скрининга синтезированных соединений. Анализу были подвергнуты 44 соединения на наличие антибактериальной активности, 33 – противогрибковой активности, 5 – гипогликемической активности, 5 – противовоспалительной активности, 22 –анальгетической активности и 5 – на наличие ростостимулирующей активности в отношении семян пшеницы. Для 4-х веществ изучена острая токсичность. Рассмотрена взаимосвязь строения синтезированных соединений с их биологическим действием.

По материалам диссертационной работы опубликовано 12 работ, из них 6 статей в изданиях Перечня ВАК.

При общей положительной оценке работы Сычевой Ирины Валерьевны, возникли следующие вопросы и замечания:

1. На наш взгляд, обзор литературы несколько перегружен. Думаю, не стоит столь подробно излагать информацию о сульгине, а также о биологической активности известных структур, относящихся к теме диссертации.
2. В обзоре следовало бы вначале изложить сведения, касающиеся синтетических исследований, а затем кратко сослаться на виды биологической активности.
3. Почему, имея столь обширный материал по биологической активности синтезированных соединений, автор ограничился только качественным анализом взаимосвязи «структура-активность»?
4. Существует множество прогностических программ, позволяющих осуществлять виртуальный фармакологический скрининг. Почему автор не воспользовался, например, программой PASS, размещенной в Интернете? Очень возможно, что по прогнозу можно было бы выявить другие виды активности.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

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

#### **Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны на тему: «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии в области синтеза новых малотоксичных соединений, обладающих различными видами фармакологической активности.

Диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. от 28.08.2017 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

заведующий кафедрой органической химии  
Пятигорского медико-фармацевтического  
института – филиала федерального государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего образования «Волгоградский  
государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Россия, 357532, Ставропольский край, г. Пятигорск,  
пр. Калинина, д. 11,  
тел. 8(8793)32-44-74, 8 (928) 911-43-65  
e-mail: director@pmedpharm.ru  
доктор фармацевтических наук  
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),

профессор



Оганесян Эдуард Тоникович

05.02.2018

