

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
Ректор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, чл. корр. РАН, д.м.н., профессор



Павлов В.Н.
2018 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 Сычевой Ирины Валерьевны на тему: «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов», представленной в диссертационный совет Д 208.068.02 на базе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия

Диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны посвящена синтезу ранее неизвестных *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, енаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов, изучению химических свойств, а также исследованию связи структуры с фармакологическим действием полученных соединений.

Актуальность темы

Синтез новых биологически активных соединений является одной из важнейших задач современной фармацевтической химии. Одним из направлений поиска биологически активных соединений является введение фармакофорных групп в структуру синтезируемых веществ. В Пермской государственной фармацевтической академии ведутся интенсивные исследования по синтезу биологически активных производных ароилпировиноградных кислот. В последние годы

в реакциях с ароилпировиноградными кислотами для введения фармакофорных групп использованы сульфаниламид, сульфациетамид натрия. Интерес в этом отношении представляет также лекарственный препарат сульгин (4-аминобензолсульфонилгуанидин), обладающий антибактериальным действием и применяющийся для лечения кишечных инфекций. Введение остатка сульгина в структуру производных ароилпировиноградных кислот может привести к ряду новых биологически активных соединений. В связи с вышеизложенным, тема диссертационной работы Сычевой Ирины Валерьевны является актуальной.

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).

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций

Новизна исследования заключается в разработке способа синтеза и определении химических свойств N-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, а также в изучении биологической активности синтезированных соединений. Автором установлено, что взаимодействие 4-аминобензолсульфонилгуанидина с метиловыми эфирами 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот без добавления ацетата натрия приводит к метиловым эфирам 4-арил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновых кислот. Трехкомпонентной реакцией метиловых эфиров ароилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 4-аминобензолсульфонилгуанидина синтезированы ранее неизвестные 5-арил-4-ароил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-3-пирролин-2-оны. Установлено, что реакция эквимолярных количеств метилового эфира 4-бромфенил-2-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновой кислоты и нингидрина протекает нерегиоселективно, с образованием смеси 4-(4-бромбензоил)-3-[4-(гуанидилсульфонил)фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона и 4-(4-бромбензоил)-3-[4-[(4,10-дигидрокси-5-оксо-1,3-дигидробензоциклопентано[1,2-b]-2-имидазолиден)аминосульфони]фениламино]спиро[2,5-дигидрофуран-5,2'-индан]-2,1',3'-триона. Впервые изучена реакция 3,4-диарил-5-(4-гуанидилсульфонилфенил)-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов с нингидрином. Проанализированы результаты антибактериальной, противогрибковой, гипогликемической, противовоспалительной, анальгетической активности и

острой токсичности, а также ростостимулирующей активности на семена пшеницы. Выявлены некоторые закономерности между структурой соединений и их биологической активностью.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов установления строения органических соединений. Структура синтезированных соединений установлена данными ИК и ЯМР спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного и рентгеноструктурного анализа

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций вытекает из достаточного объема экспериментального материала, подтверждается апробацией на всероссийских и международных конференциях.

Значимость для науки и производства

Автором разработан препаративный способ синтеза N-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот, исключая стадию получения 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов. На основе данных исходных продуктов синтезирован ряд новых потенциально биологически активных соединений. Среди них выявлены вещества, проявляющие, антибактериальную, противогрибковую, гипогликемическую, противовоспалительную, анальгетическую, а также ростостимулирующую активность на семена пшеницы. По результатам исследования для дальнейшего углубленного исследования предложен 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-он, проявляющий анальгетическую активность.

Результаты диссертационной работы используются при проведении научных исследований и в учебном процессе ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А.Вагнера Минздрава России и ФГБОУ ВО ПГНИУ, что подтверждается актами внедрения.

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации для продолжения поиска биологически активных производных ароилпировиноградных кислот и дальнейшего углубленного исследования 4-бензоил-3-гидрокси-1-(4-гуанидилсульфонилфенил)-5-(4-хлорфенил)-3-пирролин-2-она, проявляющего высокую анальгетическую активность.

Оценка содержания и оформления диссертационной работы

Диссертация изложена на 154 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, списка литературы. Содержит 88 схем, 39 таблиц, 3 рисунка, 3 акта внедрения и спектры соединений.

По результатам диссертации опубликовано 6 статей в журналах Перечня ВАК, а также 6 статей и тезисов в материалах научных конференций, в которых отражено основное содержание исследований. Содержание автореферата полностью соответствует диссертации.

К диссертации возникли следующие замечания и вопросы:

1. На стр. 59 и 70 на основании ЯМР-спектров утверждается о преобладании в полученных соединениях енольной и Z-формы, соответственно. Эти утверждения верны только для растворов веществ в ДМСО, в твердом состоянии соотношение таутомеров может быть другим.
2. На стр. 67, 98 и др. структура синтезированных соединений сложного строения подтверждается только расшифровкой ЯМР-спектров. На наш взгляд, необходимо было сослаться на предыдущие работы, содержащие спектральные характеристики аналогичных рядов соединений.
3. На стр. 72 описан синтез смеси соединений 23а и 23б, приводится их описание, растворимость и другие данные. Можно ли определить свойства веществ, например растворимость, веществ без разделения смеси?
4. В экспериментальной химической части не указаны массы веществ в граммах. Непонятно, почему в синтезе соединения 16 использовали безводный ацетат натрия, тогда как реакционная смесь содержит воду.

Высказанные замечания не затрагивают существа диссертации и не умаляют общей положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Сычевой Ирины Валерьевны на тему: «Синтез, свойства, биологическая активность *N*-(4-гуанидилсульфонилфенил)амидов, энаминоэфиров ароилпировиноградных кислот и их циклических аналогов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи синтеза биологически активных производных ароилпирови-

ноградных кислот, содержащих остаток сульфина, имеющей значение для развития фармацевтической науки; отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» №842 от 24.09.2013 г. (в редакции Постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее 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 (протокол № 6 от 19 января 2018 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, Российская Федерация, г.Уфа, ул.Ленина, д.3,
Тел.: 8(347)272-41-73, эл.почта: rektorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.02–фармацевтическая химия, фармакогнозия),
профессор

Халиуллин Феркат Адельзянович



«08» февраля 2018 г.