

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

Утверждаю

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

04.12.2018 № 5583-01



Рахматуллина И.Р.

На № _____ от _____

« _____ » _____ 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 Киселева Максима Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот», 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

Синтез биологически активных веществ и создание на их основе новых лекарственных препаратов составляют основную задачу фармацевтиче-

ской науки.

Производные ацилпировиноградных кислот являются исходными продуктами для получения различных классов биологически активных веществ. Производные гидразидов также обладают широким спектром биологической активности, среди которых противовоспалительная, противосудорожная, противомикробная, противотуберкулезная, противовирусная и многие другие. Однако, производные ацилпировиноградных кислот, содержащие в положении 2 молекулы ацилгидразонный фрагмент, недостаточно исследованы в научной литературе. Поэтому актуальным является исследование их свойств и возможности применения в органическом синтезе с целью поиска среди них биологически активных веществ.

Диссертационная работа посвящена синтезу новых биологически активных производных ацилпировиноградных кислот на основе химических превращений гидразонов 2,3-дигидро-2,3-фурандионов с OH-, NH-, SH-нуклеофилами.

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

***Новизна исследования и полученных результатов, выводов
и рекомендаций***

Разработаны методики синтеза 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, 5-замещенных 1-бензоил-5-(2-бензоилгидразинил)-4,5-дигидро-1*H*-пирразол-3-карбоновых кислот, N-(5-арил/трет-бутил-2-оксофуран-3(2*H*)-илиден)бензогидразидов, алкиловых эфиров 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, N-замещенных амидов 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, этиловых эфиров/амидов 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтил-иден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот, этиловых эфиров 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-арил-2-оксоэтил)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот.

Получены неописанные ранее 5-замещенные 2,3-дигидро-2,3-фуран-

дионы, содержащие в положении 3 цикла бензоилгидразонный фрагмент. Установлено, что их реакции с первичными и вторичными спиртами, первичными аминами протекают с раскрытием цикла 2,3-фурандиона с образованием продуктов дециклизации – гидразоэфиров и гидразоамидов ацилпировиноградных кислот.

Реакцией бензоилгидразонов 2,3-фурандионов с производными циануксусной кислоты впервые получены продукты рециклизации- производные 2-амино-1-бензамидо-4-оксо-5-(2-оксо-2-арил/трет-бутилэтилиден)-4,5-дигидро-1*H*-пиррол-3-карбоновых кислот.

Изучена противовоспалительная, анальгетическая, антиоксидантная, противомикробная, противогрибковая и цитотоксическая активность синтезированных соединений. Выявлены соединения, проявляющие высокую цитотоксическую активность.

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных методов анализа: ИК-, ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии, 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.

Научная новизна исследования подтверждена 1 патентом РФ на изобретение.

Значимость для науки и производства

Разработанные методики синтеза новых соединений на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, а также результаты изучения противовоспалительной, анальгетической, антиоксидантной, противомикробной, противогрибковой и цитотоксической активности синтезированных соединений могут использоваться для продолжения поиска биологически активных веществ в ряду производных 3-бензоилгидразонов 2,3-фурандионов.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (Акт внедрения научных достижений в учебный процесс от 14.09.2018 г.) и в научно-исследовательскую и учебную работу химического факультета ПГНИУ (Акт о внедрении результатов диссертационной работы от 07.09.2018 г.).

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 цитотоксической активностью.

Оценка содержания и оформления диссертации

Диссертация изложена на 149 страницах машинописного текста, состоит из введения, литературного обзора, объектов и методов исследования, обсуждения экспериментальных результатов, биологической активности, экспериментальной химической части, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Диссертация содержит 31 схему, 28 таблиц и 20 рисунков. Список литературы включает 209 работ, из которых 112 на иностранных языках.

По теме диссертационной работы опубликовано 9 печатных работ, из которых 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК для размещения материалов диссертаций, а также 1 патент.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и, как и диссертационная работа Киселева Максима Александровича, соответствует паспорту специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно, пункту 1.

К диссертации и автореферату возникли следующие замечания и вопросы:

1. В автореферате не указаны выходы полученных рядов соединений, нет обсуждения их спектральных характеристик и структур, что затрудняет восприятие изложенного материала.
2. В ряде случаев в ИК-спектрах отсутствуют необходимые полосы поглощения, например, поглощение N-H связи в спектре соединений 2и(табл.2), 3а(табл.4). В табл.10 полностью пустой столбец ИК-спектров.
3. При обсуждении ЯМР-спектров, кроме табл.2, не приведено содержание таутомерных форм, однако при обсуждении спектров наличие таутомерных форм констатируется. Для подтверждения строения синтезированных соединений необходимо не только описание спектров, но и их сравнение с литературными данными для соединений аналогичного строения.
4. При изучении противовоспалительной активности у метамизола натрия процент прироста объема стопы через 3 часа по среднему значению оказался даже больше, чем в контроле. Как понимать эти результаты? Можно ли было в таком случае делать вывод о том, что изученные соединения достоверно оказали более выраженный противовоспалительный эффект, чем метамизол натрия?
5. В диссертации и автореферате приведена достоверность отличий полученных результатов, в том числе и самих препаратов сравнения, от препаратов сравнения, например, тролокса от тролокса, ресвератрола от ресвератрола.? Как Вы это объясните?
Высказанные замечания не касаются существа диссертации и не умаляют ее общей положительной оценки.

Заключение

Диссертационная работа Киселева Максима Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность соединений, полученных на основе химических превращений 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот», 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 соединений на основе 4-ацил-2-(2-бензоилгидразинилиден)-4-оксобутановых кислот, имеющей важное значение для современной фарма-

цевтической химии, и отвечает требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 с изменениями постановления Правительства РФ № 335 от 21.04.2016 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Киселев Максим Александрович 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 № 4 от «15» ноября 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, РФ, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
8(347)27-41-73,
e-mail: rektorat@bashgmu.ru
доктор фармацевтических наук
(15.00.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия), профессор



Халиуллин Феркат Адельзянович

