

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 «28» мая 2019 г., № 107

О присуждении Газизовой Асии Фаниловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантрилиновой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «12» марта 2019 года (протокол заседания № 87) 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, Газизова Асия Фаниловна, 1993 года рождения.

В 2015 г. окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация», квалификация «Провизор».

В период подготовки диссертации соискатель, Газизова Асия Фаниловна, обучалась в очной аспирантуре федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) на кафедре фармацевтической химии факультета очного обучения по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия с 01.09.2015 по 31.08.2018 г.

С 2016 г. по настоящее время Газизова Асия Фаниловна работает в ООО «Аптеки «Будь здоров!» г. Пермь в должности провизора.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре фармацевтической химии факультета очного обучения.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент Курбатов Евгений Раисович, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра фармацевтической химии факультета очного обучения, доцент кафедры.

Официальные оппоненты:

1. Сливкин Алексей Иванович - доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», г. Воронеж, кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий кафедрой;

2. Юнникова Лидия Петровна - доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», г. Пермь, кафедра общей химии, заведующий кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения

Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), г. Волгоград, в своём положительном отзыве, подписанном Озеровым Александром Александровичем, доктором химических наук (02.00.03 – органическая химия, 14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология), профессором, заведующим кафедрой фармацевтической и токсикологической химии и Новиковым Михаилом Станиславовичем, доктором фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, доцентом кафедры фармацевтической и токсикологической химии указала, что диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме синтеза биологически активных соединений на основе производных 5-йодантраниловой кислоты, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики. По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор - Газизова Асия Фаниловна - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедр фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России (протокол № 9 от «18» апреля 2019 г.).

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 14 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Общий объем составляет 3,06 условных печатных листа. Авторский вклад – 75%. 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, свойства, анальгетическая и антибактериальная активность R-бензилиденгидразидов NH-фууроил-5-йодантарниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52. – № 12. – С. 3 – 6.

2. Поиск новых R-бензилиденгидразидов NH-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты с противовоспалительным действием / Е. Р. Курбатов, А. Ф. Газизова, А. А. Курбатова [и др.] // Фармация. – 2018. – Т. 67. – № 8. – С 51 – 55.

3. Поиск биологически активных соединений в ряду гидразонов NH-бензоил-5-йодантраниловой кислоты / А. Ф. Газизова [и др.]// Биомедицина. – 2018 – № 3. – С. 35 – 45.

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, г. Курск, доктора фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия) Шорманова Владимира Камбулатовича. Отзыв положительный, критических замечаний нет, в ходе прочтения автореферата возник вопрос: Почему на исследования различных видов фармакологической активности бралось различное количество синтезированных соединений?

2. Заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург,

доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича. Отзыв положительный. Отмечено: Для подтверждения структуры соединений хинозола хорошо бы привести спектры ЯМР C^{13} в их различных модификациях. Основываясь на результатах расчетов хорошо бы провести оценку противовирусной активности полученных соединений хотя бы в культуре ткани и на простейших вирусах типа герпеса. Вопрос: Возможно ли применение трехкомпонентного синтеза для получения производных хинозола (минуя стадию выделения соответствующего гидразида)?

3. Профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Клен Елены Эдмундовны. Отзыв положительный. Критических замечаний нет. Вопросы: Почему при взаимодействии 3,1-бензоксазин-4-онов с гидразингидратом в одинаковых условиях образуются как гидразиды N-ацил-5-йодантраниловой кислоты (схема 1), так и 6-йодхиназолин-4(3H)-оны (Схема 2)? В арилметиленгидразидах 17-57, 62-99 вызывает вопросы отнесение сигнала протона азометиновой группы к дублету?

4. Профессора Института фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Абдуллиной Светланы Геннадиевны. Отзыв положительный. Замечание: Характеристику новых соединений следует приводить в соответствии с ОФС «Растворимость», в которой нет понятий «трудно растворим» и «нерастворим».

5. Доцентов кафедры фармацевтической и токсикологической химии федерального государственного автономного образовательного учреждения

высшего образования «Российский университет дружбы народов», г. Москва, кандидата химических наук (14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия) Морозовой Марии Андреевны и кандидата биологических наук (03.00.16 – экология) Злацкого Игоря Анатольевича. Отзыв положительный. Замечание: В описании методик синтеза соединений для удобства прочтения следовало бы указать выходы конечных продуктов.

Все отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов. В отзывах отмечается, что диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

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 Газизовой Асии Фаниловны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза ранее неописанных 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов и R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты;

оптимизированы методики получения: 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она циклизацией гидразида N-2-фуроил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с ароматическими альдегидами в среде диметилформамида;

изучены антибактериальное, противогрибковое, противовоспалительное, анальгетическое, жаропонижающее действия и острая токсичность, вновь синтезированных соединений в сравнении с эталонными препаратами;

доказана перспективность поиска биологически активных веществ с противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью в рядах соединений 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов и *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты;

предложены для углубленного изучения и внедрения в медицинскую практику соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, жаропонижающую активности : 4-*N,N*-диэтиламино- и 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразиды *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты; бензилиден-, 4-бромбензилиденгидразиды *N*-бензоил-5-йодантраниловой кислоты; 4-хлорбензилиденгидразид *N*-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

усовершенствованная методика синтеза 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов позволяет получить конечный продукт с высоким выходом;

доказаны закономерности синтеза ранее неизвестных *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов, что позволяет планировать и получать соединения с заданной комбинацией заместителей.

применительно к проблематике диссертации результативно

использованы основные методы органической и фармацевтической химии, а также *in silico*, *in vitro*, *in vivo* методы изучения биологической активности веществ;

изложены материалы по синтезу 2-арил(алкил)-3-*R*-амино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов и *R*-бензилиденгидразидов *N*-ацил-5-йодантраниловой кислоты, доказана чистота и структура полученных соединений, установлена качественная зависимость «структура-активность»;

изучены особенности строения соединений с использованием ИК-спектрометрии, ЯМР¹H-спектроскопии, элементного анализа и РСА.

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

определены перспективы дальнейшего использования полученных соединений среди 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов и R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты проявляющих противовоспалительную и анальгетическую активность при низкой острой токсичности;

созданы простые и эффективные хорошо воспроизводимые методики синтеза широкого ряда новых ациклических и гетероциклических соединений с потенциальной биологической активностью.

Результаты научных исследований *внедрены* в научно-исследовательский процесс на кафедрах: физиологии, общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Результаты исследований получены с использованием современных приборов: ИК-спектры записаны на Specord M-80 и ИК-Фурье спектрометре IRAffinity-1S с высокочувствительным термостабилизированным детектором DLATG (Shimadzu), спектры ЯМР¹H – на спектрофотометре фирмы Mercury Vx-300, Bruker Avance III 400 МГц, Фурье - спектрометре ЯМР BS-567A 100 МГц, элементный анализ проводили на приборе Perkin Elmer 2400, рентгеноструктурный анализ выполнен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором. Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных;

теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

идея базируется на обобщении литературных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых, анализе теоретических и практических результатов предыдущих исследований по данной теме;

использованы электронные базы данных химических соединений и публикаций по химической тематике, таких как Pubchem, Chemspider, Chemfinder, современные методики сбора и обработки исходной информации;

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 изучаемый вопрос новыми результатами и данными.

Личный вклад соискателя состоит в выборе объектов исследования, постановке цели и задач, определении плана исследований, изучении и обобщении литературных данных, осуществлении химического эксперимента, интерпретации результатов физико-химических анализов, проведении биологических исследований *in vivo*, апробации результатов исследования, подготовке основных публикаций по выполненной работе, написании диссертации и автореферата.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертация Газизовой Асии Фаниловны соответствует п. 9 - 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является законченной самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена

научная задача по разработке методик синтеза и исследованию биологической активности новых соединений, которая имеет существенное значение для развития фармацевтической науки.

На заседании 28 «мая» 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Газизовой Асие Фаниловне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 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» - 19, «против» - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Гейн Владимир Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

28.05.2019 г.

