



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,
тел./факс: (4712) 58-81-37, 51-43-03
<http://www.kurskmed.com> e-mail: kurskmed@mail.ru

№ _____
На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
инновационному развитию
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,



Доктор наук Павел Владимирович

_____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Липатникова Константина Викторовича на тему «Синтез и биологическая активность производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность темы

Поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений является одной из важнейших задач фармацевтической науки. Одним из перспективных направлений является введение различных фармакофорных групп в структуру синтезируемых веществ.

Производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот являются исходными продуктами для получения различных биологически активных веществ. Исследования в этом направлении активно ведутся в Пермской государственной фармацевтической академии. Среди полученных производных обнаружены соединения с высокой анальгетической, противомикробной, гипогликемической, противовоспалительной активностью.

Диссертационная работа посвящена изучению производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты

бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, которые содержатся в составе различных лекарственных препаратов, обладающих выраженным фармакологическим действием.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Научные исследования, представленные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» (пункт 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).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые изучено взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом. Проведен синтез ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, а также 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов, содержащих фрагменты 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазола и 5-R-1,3,4-тиадиазола. Изучено комплексообразование 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с галогенидами железа (III) и хрома (III), установлена тридентатная O-O координация исходных соединений.

Проведено прогнозирование возможных видов биологической активности синтезированных соединений *in silico*. 95 веществ подвергнуто фармакологическому скринингу на наличие антимицробной, противогрибковой, анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей, иммуномодулирующей, гипогликемической, ларвицидной активности. Исследовано влияние некоторых соединений на свертывающую систему крови и на первичный иммунный ответ. Впервые исследована антигельминтная, гастропротекторная, антидепрессивная, анксиолитическая активность. Проанализированы результаты установленной зависимости фармакологического действия изученных соединений от их структуры.

Научная новизна работы подтверждена одним патентом РФ на изобретение и тремя зарегистрированными заявками на патент РФ.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов основывается на использовании современных методов анализа: ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой, элементного, атомно-абсорбционного, рентгеноструктурного анализа, а также статистической обработкой результатов биологических экспериментов.

Степень обоснованности научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных. Основные положения исследования доложены на всероссийских и международных конференциях и конгрессах и отражены в 25 печатных работах (из них 4 статьи – в изданиях Перечня ВАК).

Оценка содержания диссертации, её завершенность в целом, выводов и заключений

Диссертационная работа написана грамотным языком и изложена на 197 страницах машинописного текста. Состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов исследования, обсуждения собственных исследований, экспериментальной химической части, анализа результатов прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности синтезированных соединений и результатов исследования фармакологического действия полученных соединений. Диссертация содержит 23 схемы, 43 таблицы и 17 рисунков. Список литературы включает 197 работ отечественных и зарубежных авторов.

Во введении автор обосновывает актуальность проблемы, формулирует цель и задачи исследования, излагает научную новизну и практическую значимость работы.

Литературный обзор посвящен синтезу, изучению химических свойств и биологической активности производных α -оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Уделяется внимание описанию спектральных характеристик и полученных ранее результатов исследования биологической активности соединений.

Во второй главе представлены объекты исследования, аналитические методы, оборудование и методы проведения компьютерного прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности веществ, а также описание методик проведения фармакологических испытаний.

Третья глава содержит схемы получения, данные спектральных характеристик синтезированных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

В четвертой главе описаны методики синтеза соединений.

Пятая глава включает данные компьютерного прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности полученных веществ.

В шестой главе изложены результаты исследования биологической активности синтезированных соединений. Острая токсичность изучена при пероральном введении у 17 соединений. На наличие антимикробной активности исследовано 84 соединения, противогрибковой активности – 30, противовоспалительной – 34, анальгетической – 57, гипогликемической – 19, антигельминтной – 14, ларвицидной – 12. Влияние на свертывающую систему крови установлено у 15 соединений, жаропонижающая, гастропротекторная, иммуномодулирующая, антидепрессивная, анксиолитическая активность изучена у 6 соединений.

Содержание автореферата и печатных работ полностью соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее не описанных в литературе 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов; 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов; 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов; 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот; 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов; бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и хрома; трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа.

По результатам исследования для дальнейшего углублённого изучения предложены 2-амино-6-этоксibenzo[d]тиазол-3-иум 4-(4-хлорофенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат, обладающий антигельминтной и ларвицидной активностью, и 2-гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид, проявляющий гастропротекторный и иммуномодулирующий эффект.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Результаты проведенных исследований внедрены в научную работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры фармакологии и фармации и в научно-исследовательских лабораториях по изучению биологически активных веществ и «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», что подтверждается актами внедрения.

Результаты диссертации и выводы рекомендуется использовать в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации для

дальнейшего поиска биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе по курсу «Фармацевтическая химия» и в научно-исследовательской работе вузов.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором проводились поиск, анализ и обобщение материалов по синтезу, химическим свойствам и биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола; выполнение химических экспериментов; анализ и интерпретация спектральных и экспериментальных данных; обработка и обобщение результатов изучения фармакологической активности.

К диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему для исследования отдельных видов биологической активности вновь синтезированных веществ Вами использовались нелинейные лабораторные животные?

2. Учитывая то, что у ряда синтезированных соединений обнаружилась ларвицидная и фунгицидная активность, не рассматривались ли эти вещества Вами как потенциальные пестициды?

По тексту диссертации встречаются отдельные не вполне удачные выражения и случайные орфографические и пунктуационные ошибки.

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияют на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме современной фармации, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В исследовании Липатникова Константина Викторовича решена важная современная научная задача, заключающаяся в синтезе биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича

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. Автор – Липатников Константин Викторович – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу Липатникова Константина Викторовича на тему: «Синтез и биологическая активность производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 20 от «26» апреля 2019 г.).

Профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор фармацевтических наук

(15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия),

профессор  Шорманов Владимир Камбулатович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

305041, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3, (4712) 58-81-37, r-wladimir@yandex.ru, <https://kurskmed.com>

Подпись профессор Шорманова Владимира Камбулатовича заверяю: начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

 Наталия Николаевна Сорокина

«6» мая

