

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 «17» декабря 2019 г., № 148

О присуждении Юсову Алексею Сергеевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных» по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «15» октября 2019 года (протокол заседания № 133) 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, Юсов Алексей Сергеевич, 1992 года рождения.

В 2015 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

С 01 сентября 2016 года Юсов Алексей Сергеевич обучается в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) на кафедре общей и органической химии по специальности 02.00.03 - органическая химия. В 2019 г Юсов Алексей Сергеевич был прикреплен к федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации для сдачи кандидатских экзаменов по специальности 14.04.02 - Фармацевтическая химия, фармакогнозия с 20.05.2019 по 20.07.2019.

В период подготовки диссертации соискатель, Юсов Алексей Сергеевич, работал в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре биологической химии (с 02.2018 по 09.2019) в должности ассистента, кафедре общей и органической химии (с 09.2019 по настоящее время) в должности ассистента. Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре общей и органической химии.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент Михайловский Александр Георгиевич, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра общей и органической химии, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Халиуллин Феркат Адельзянович – доктор фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, 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, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России), г. Санкт-Петербург, в своём положительном отзыве, подписанном Куваевой Еленой Владимировной, кандидатом фармацевтических наук (14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцентом, доцентом кафедры органической химии, а также Черновым Никитой Максимовичем, кандидатом химических наук (02.00.03-органическая химия), научным сотрудником отдела синтеза кафедры органической химии, указала, что диссертационная работа Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным, законченным в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме синтеза биологически активных соединений на основе производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, 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 Юсова Алексея Сергеевича соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Юсов Алексей Сергеевич – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу, Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», представленную на соискание

ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на совместном заседании кафедры органической химии и кафедры фармацевтической химии ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (протокол № 4 от «30» октября 2019 г.).

Соискатель имеет 23 опубликованные работы, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 15 работ. Общий объем составляет 5,12 печатных листа. Авторский вклад – 82 %. 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 значимые работы по теме диссертационного исследования:

1. Синтез, анальгетическая, антигельминтная и инсектицидная активность хлоридов 3,3-диалкил-1-(2-фениламино-2-тиоксиэтил)-3,4-дигидроизохинолиния / А. Г. Михайловский, А. С. Юсов, Р. Р. Махмудов [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, № 8. – С. 36–40.
2. Синтез и биологическая активность хлоридов 1-хлорметил и 1-дихлорметил-3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолиния / А. Г. Михайловский, О. В. Гашкова, И. П. Рудакова, С. В. Чащина, А. С. Юсов // Хим.-фарм. журн. – 2018. – Т. 52, № 5. – С. 18–21.
3. Синтез, анальгетическая и противовоспалительная активность гидрохлоридов (3,3-дипропил-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден)ацетамидов / А. С. Юсов, С. В. Чащина, А. Г. Михайловский [и др.] // Хим.-фарм. журн. – 2019. – Т. 53, № 1. – С. 36–40.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Заведующего кафедрой органической, неорганической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный университет», г. Астрахань, доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессора Великородова Анатолия

Валериевича. Отзыв положительный, содержит вопросы и замечания: Чем обусловлено образование производного 1,3,4-тиадиазола при использовании в качестве нитрильной составляющей тиоамида? В схеме 14 в качестве продуктов реакции представлены соединения 94-96, это означает, что второй карбонил пиррольного цикла в реакции не участвует. Чем это можно объяснить?

2. Заведующего отделом органического синтеза «Института технической химии УрО РАН» - филиала федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, доктора химических наук (02.00.03 – органическая химия), профессора Шкляева Юрия Владимировича. Отзыв положительный, без замечаний.

3. Заведующего кафедрой фармации и химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Петрова Александра Юрьевича. Отзыв положительный, содержит вопросы и замечания: Насколько рационально использование эвгенола в качестве исходного реагента в синтезе производных изохинолина? Неясно, какие структурные элементы молекулы отвечают за тот или иной вид активности, например, за анальгетическую?

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, содержит вопросы: В какой среде, водной и неводной, проводился синтез? Если неводная, то насколько она токсична и как проводилась очистка полученных соединений?

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 Юсова Алексея Сергеевича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза енаминоаминов и производных индено[1,2-*b*]пирролов на основе енаминоамидов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина;

модифицированы методики синтеза енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с использованием количественно алкилированного эвгенола, цианоацетилгидразидов, нитрилов;

доказана структура полученных соединений с использованием современных инструментальных методов анализа: ИК-спектроскопии, ЯМР ^1H и ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа и рентгеноструктурного анализа;

изучена биологическая активность **и предложены** перспективные высокоактивные производные изохинолина для дальнейшего изучения в качестве потенциальных лекарственных веществ с анальгетической, антиаритмической и антигельминтной активностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

разработаны методы синтеза новых производных изохинолина: 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиденацетамидов (в том числе 3,3-дипропилпроизводных), а также схожих с ними по изохинолиновому фрагменту 1-дихлорметилизохинолинов и *N*-замещенных 1-ацетогидразидоизохинолинов;

выявлены соединения, проявляющие разнообразные виды активности, такие как анальгетическая, антигельминтная, инсектицидная, противовоспалительная, влияние на свертываемость крови, по уровню действия, не уступающие препаратам сравнения;

выявлены полезные для дальнейших исследований закономерности связи действия со строением;

применительно к проблематике диссертации результативно

использован комплекс современных химических, физико-химических, фармакологических и статистических методов исследования, которые позволили получить соединения, превосходящие препараты сравнения по силе биологической активности;

изучено влияние условий проведения реакций на скорость протекания превращений и выходы конечных продуктов и **предложены** оптимальные условия синтеза биологически активных веществ ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина;

установлено влияние различных заместителей и структурных особенностей на биологическую активность соединений ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, закономерности связи структура – активность для анальгетической, антигельминтной, инсектицидной, антиаритмической и гемостатической видов активности;

проведена модернизация методик синтеза биологически активных веществ по реакции Риттера с учетом структурных особенностей используемых исходных соединений.

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

разработана методика синтеза 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов на основе эвгенола (коммерчески доступный продукт крупнотоннажного промышленного производства), в результате исключается стадия получения исходного карбинола по Гриньяру;

выявлены соединения, проявляющие разнообразные виды активности: анальгетическая, антигельминтная, инсектицидная, противовоспалительная, влияние на свертываемость крови, по уровню действия, не уступающие препаратам сравнения;

выявлено наиболее активное соединение (1-[2-(3,4-диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил]-6,7-диметокси-3,3-ди-(*n*-пропил)-3,4-

дигидроизохинолиния хлорид), рекомендованное для углубленных исследований с целью внедрения в практику в качестве потенциального антигельминтного и анальгетического средства.

Результаты фармакологических исследований **внедрены** в учебный и научно-исследовательский процесс студентов химического факультета (кафедры фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано сертифицированное и поверенное оборудование, использованы общепризнанные и модифицированные автором методики, результаты исследований статистически обработаны и воспроизводимы в различных условиях;

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

идея базируется на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых;

использованы данные по синтезу новых биологически активных соединений, методам подтверждения структуры органических соединений, а также о применении в медицине производных изохинолина;

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 новыми результатами и данными изучаемый вопрос.

Личный вклад соискателя состоит в выборе объектов исследования, постановке цели и задач, определении плана исследований, в поиске, обобщении и анализе данных зарубежной и отечественной научной литературы по методам получения, химическим свойствам и биологической активности производных енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина,

проведении химического эксперимента, интерпретации результатов физико-химических методов анализа, фармакологического скрининга, статистической обработке полученных результатов, личном участии в апробации результатов исследования, а также написании научных статей, диссертационной работы и автореферата.

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

Диссертация Юсова Алексея Сергеевича соответствует требованиям пунктов 9-14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является законченной, самостоятельной, научно-квалификационной работой, в которой решена важная научная задача современной фармацевтической химии по разработке новых биологически активных веществ на основе 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

На заседании 17 «декабря» 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Юсову Алексею Сергеевичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 8 докторов наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 20 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 20, 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

«17» декабря 2019 г.

