

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Халиуллина Ферката Адельзяновича по диссертации Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### *Актуальность выполненного исследования*

Поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных продуктов органического синтеза остается приоритетной задачей фармацевтической химии. Большой интерес с этой точки зрения представляют производные 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, среди которых известны вещества, проявляющие различные виды биологической активности при низкой токсичности. Во второй половине двадцатого века для их синтеза предложена реакция Риттера, возможности которой в синтезе биологически активных енаминов ряда изохинолина далеко не исчерпаны.

Тема работы является актуальной, поскольку способы синтеза, свойства и биологическое действие енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных недостаточно полно изучены.

### *Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

Диссертантом для достижения поставленной цели впервые разработаны и усовершенствованы методики получения по реакции Риттера неизвестных ранее рядов веществ: 3,3-дипропилзамещенных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, 1-дихлорметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов, производных енаминогидразида ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, енаминов ряда 3-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

Разработана методика синтеза енаминотиоамидов на основе енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Впервые получены продукты реакции енаминоамидов с нингидрином, представляющие собой конденсированные индено[1,2-*b*]пирролы, структура которых доказана рентгеноструктурным анализом. Выявлена ацилирующая способность 1-бензоил- и 1-карбэтоксипирроло[1,2-*a*]изохинолин-2,3-дионов.

Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ИК-, ЯМР  $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный и рентгеноструктурный анализ, тонкослойная хроматография.

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов базируется на достаточном объеме экспериментальных данных, комплексном характере работы, современных приборах и методах исследования. Результаты фармакологических исследований проанализированы статистически.

***Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации***

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации подтверждается грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором подходящих методов исследования, наглядными табличными данными, а также проведенной статистической обработкой полученных экспериментальных данных.

Заключение диссертации доказательно, обосновано и соответствует поставленным задачам.

***Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Из 104 синтезированных соединений для 40 имеются результаты скрининга на анальгетическую, для 10 - на противовоспалительную активность, у 36 соединений определена антигельминтная и инсектицидная активность. Влияние на свертывающую систему крови и антиаритмическая активность установлены у 8 соединений. Острая токсичность проведена для 8 соединений.

В результате фармакологического скрининга для проведения углубленных исследований могут быть предложены:

- (1-(2-фениламино)-2-оксоэтил)-4*H*-спиро[циклопентан-1,3-изохинолин]-2-ия хлорид, проявляющий антиаритмическую и гемостатическую активность;
- (4-(2-фениламино)-2-тиоксоэтил)-1*H*-спиро[бензо[*f*]изохинолин-2,1-циклопентан]-3-ия хлорид, проявляющий антигельминтную и инсектицидную активность;
- 1-[2-(3,4-диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил]-6,7-диметокси-3,3-ди-(*n*-пропил)-3,4-дигидроизохинолиния хлорид, проявляющий анальгетическую активность.

***Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук***

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).

#### ***Соответствие диссертации паспорту научной специальности***

Научные положения диссертации соответствуют формуле научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 1 «Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ».

#### ***Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка литературы, включающего 183 источника и приложений. Диссертация содержит 33 таблицы, 31 схему и 7 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, подчеркнута научная новизна полученных данных, и отмечена практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который посвящен синтезу, свойствам и фармакологической активности 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их производных. Важной частью обзора является обсуждение медицинского применения производных изохинолина. Обзор построен логично, последовательно, занимает около 20% от общего объема диссертации.

Вторая глава посвящена собственным исследованиям. Диссертантом описаны синтез и свойства новых производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Представлены схемы получения, данные о структурах веществ, выходах реакций, температурах плавления, спектральных характеристиках.

В третьей главе описываются материалы и методы исследования.

Четвертая глава содержит методики синтеза соединений.

В пятой главе описаны результаты фармакологических исследований новых веществ. Представлены данные по анальгетической, противовоспалительной, антигельминтной, инсектицидной, антиаритмической, гемостатической активности и острой токсичности. Описаны закономерности связи структуры с биологическим действием.

Заключение и выводы, сделанные в конце работы, соответствуют полученным результатам.

По теме диссертации опубликовано 23 работы, из них 15 статей в изданиях Перечня ВАК и 8 статей и тезисов докладов в сборниках и материалах конференций различного уровня.

Полученные диссертантом результаты внедрены в учебную и научно-исследовательскую работу студентов химического факультета (кафедры фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

При общей положительной оценке работы имеется ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. В схемах 16 и 18 указаны соединения 1-8, 19-24 в виде оснований как выделенные в чистом виде соединения, указаны их выходы. Однако, в таблицах приведены характеристики их гидрохлоридов, в экспериментальной части приведены методики синтеза также их гидрохлоридов. В то же время, в тексте сравниваются ЯМР-спектры оснований и солей. Почему нет табличных данных характеристик оснований, выделялись ли они в чистом виде? Из каких образцов снимались спектры оснований?

2. Утверждается, что реакция енаминоамидов 3,3-диметил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина с нингидрином протекает стереоспецифично. Это подтверждено только для соединения 81 или для соединений 82, 83 тоже?

3. Имеются неудачные предложения. Например, на стр. 7 автореферата: «Прямая циклизация цианацетилгидразида не удается, вследствие его неустойчивости».

4. Почему нет патентов на высокоэффективные биологически активные вещества, превосходящие препараты сравнения?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***


Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

***Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»***

Таким образом, диссертационная работа Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научно-

квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по синтезу новых биологически активных производных изохинолина и изучению их фармакологической активности; по актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям пунктов 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Юсов Алексей Сергеевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

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,  
доктор фармацевтических наук  
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия),  
профессор  Халиуллин Феркат Адельзянович  
28 ноября 2019  
450008, Российская Федерация, Республика Башкортостан,  
г. Уфа, ул. Ленина, д. 3  
тел. 271-23-27  
e-mail: [farmchem\\_ufa@mail.ru](mailto:farmchem_ufa@mail.ru)

