



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376

Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

13.11.19 № 01-1881

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

**Ректор федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-
Петербургский государственный
химико-фармацевтический
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор
фармацевтических наук, профессор**

И.А. Наркевич

«13» _____ 2019 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы 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 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

К интенсивно развиваемым областям фармацевтической химии относятся синтез, изучение физико-химических и биологических свойств новых соединений, что позволяет решить проблему импортозамещения высокоэффективными отечественными лекарственными средствами. Производные изохинолина, в силу широкого спектра их биологической активности, в том числе противовоспалительной, анальгетической, антигельминтной, инсектицидной, противовирусной, влияния на свертывающую систему крови и артериальное давление, а также невысокой токсичности, являются перспективным классом соединений для поиска на их основе инновационных биологически активных веществ. Установлено, что биологические свойства енаминов в значительной степени определяются природой заместителей и варьируются в зависимости от

характера и положения радикалов в них. Таким образом, поиск биологически активных веществ среди производных енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина является актуальной задачей.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Диссертационная работа посвящена синтезу новых соединений в ряду производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, изучению их физико-химических свойств и фармакологического действия. Диссертация выполнена по плану 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).

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

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В ходе выполнения диссертационного исследования Юсовым А.С. были разработаны и усовершенствованы методы синтеза ранее не описанных 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2*H*)-илиден-ацетамидов, 1-дихлорметил-изохинолинов и N-замещенных 1-ацетогидразидаизохинолинов.

Важной частью настоящей работы явилось использование эвгенола в качестве синтетического эквивалента карбинола. С одной стороны, данное усовершенствование упрощает практическое осуществление и масштабирование синтеза целевых производных изохинолина. С другой, использование эвгенола расширяет границы применимости изучаемого автором метода.

Также автором исследования были впервые получены енаминотиоамиды при использовании в качестве исходных соединений енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Разработана и изучена реакция енаминоамидов с нингидрином, продуктами которой являются конденсированные индено[1,2-*b*]пирролы. Исследована ацилирующая способность 1-бензоил- и 1-карбэтокси-пирроло[1,2-*a*]изохинолин-2,3-дионов, а также возможности их использования в реакциях гетероциклизации.

Автором выполнено исчерпывающее доказательство структуры полученных вещества, а также исследование амино-иминной таутомерии в ряду изучаемых

веществ с использованием современных физико-химических методов: ИК-, ЯМР-спектроскопией, масс-спектрометрией и рентгеноструктурным анализом. Состав новых веществ подтвержден элементным анализом.

Изучено противовоспалительное, антиаритмическое, антигельминтное, инсектицидное, анальгетическое, гемостатическое действие и острая токсичность впервые синтезированных соединений в сравнении с эталонными препаратами. Выявлены основные закономерности соотношения химического строения и фармакологического действия в ряду полученных веществ. Все результаты фармакологических исследований достоверны, обработаны методами математической статистики. Степень обоснованности научных положений и выводов диссертационной работы определяется достаточным объемом экспериментальных данных, их корректным анализом и интерпретацией, что позволило решить поставленные задачи исследования.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Отдельные фрагменты работы доложены на Всероссийской школе–конференции с международным участием «Байкальская школа–конференция по химии 2017» (Иркутск, 2017), VII Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2017), V Всероссийской конференции с международным участием «Енамины в органическом синтезе» посвященной 100-летию со дня рождения профессора В.С. Шкляева (Пермь, 2017), I Всероссийской научной конференции с международным участием «Синтез, анализ и технологии в контексте зеленой химии» (Астрахань, 2017), Научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки» (Пермь, 2017), Международной научной конференции, посвящённой 100-летию кафедры органической химии ПГНИУ «От синтеза полиэтилена до стереодивергентности: развитие химии за 100 лет» (Пермь, 2018), VIII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2018), Научно-практической конференции с международным участием «Создание конкурентоспособных лекарственных средств – приоритетное направление развития фармацевтической науки», (Пермь, 2018).

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

В целом, диссертационная работа Юсова А.С. представляется цельным и законченным исследованием, обладающим четкой структурой и написанным грамотным научным языком.

Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка литературы, который включает 183 работы, из которых 62 на иностранных языках. Диссертация содержит 31 схему, 33 таблицы и 7 рисунков.

По теме диссертации опубликовано 23 печатные работы, в том числе 15 статей в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, 8 работ в сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации и, как и диссертационная работа Юсова Алексея Сергеевича, соответствует паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пункту 1.

Значимость полученных результатов для науки и практики

В ходе работы Юсовым А.С. были разработаны методы синтеза новых 2-алкилиден-1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и 3,4-дигидроизохинолинов, исследованы закономерности и особенности протекания данных реакций. Замена производных 2-фенилэтилового спирта на коммерчески доступный эвгенол среди исходных реагентов позволила сделать рассматриваемые синтезы более пригодными для дальнейшего масштабирования и/или промышленного использования.

Собранные автором данные структурных исследований (спектральные данные, данные РСА) могут быть использованы для идентификации родственных соединений.

В ходе выполненных исследований была показана практическая значимость синтезированных производных изохинолина. Автором были обнаружены соединения, обладающие значимым анальгетическим и противовоспалительным эффектами, а также вещества с антигельминтным и антиаритмическим действием.

Также можно отметить, что результаты научных исследований соискателя внедрены в учебный и научно-исследовательский процесс на химическом факультете (кафедра фармакологии и фармации) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

С результатами диссертационной работы Юсова А.С. целесообразно ознакомить научные и педагогические коллективы институтов и университетов, работающих в области гетероциклические соединений, в частности, коллективы Санкт-Петербургской государственного химико-фармацевтического

университета, института химии Санкт-Петербургского государственного университета, Казанского Федерального университета, Института органической химии РАН им. Н.Д. Зелинского и Московского государственного университета.

Результаты и выводы диссертационной работы рекомендуется использовать в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации для углубленных доклинических исследований соединений с высокой антигельминтной, антиаритмической и анальгетической активностью.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании целесообразно использовать в учебном процессе и работе СНО при кафедрах физиологии и общей и органической химии в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Все этапы исследовательской работы по сбору и анализу литературных данных, синтезу и анализу веществ, а также фармакологического скрининга, написанию статей, тезисов и глав диссертации, проведены лично автором, или при его непосредственном участии в результате совместных исследований с соавторами научных работ.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует задать некоторые вопросы и высказать замечания по содержанию и оформлению работы:

1. Уместно было бы раскрыть в литературном обзоре использование в синтезе производных изохинолина по Риттеру исключительно 1,1-дизамещенных 2-фенилэтиловых спиртов, поскольку это явное ограничение применимости данного метода. С этих позиций применение эвгенола представляется не только технологическим приемом, но и расширением границ применимости реакции.

2. Представление литературных сведений в обзоре было бы более наглядным, если бы были представлены конкретные выходы по тем или иным реакциям.

3. Представлен синтез 1,1-дихлорметил-3,4-дигидроизохинолинов. Логично было бы продолжить исследования, замещая на хлор все атомы водорода (трихлорацетонитрил)?

4. Почему 1,1-дихлорметил-3,4-дигидроизохинолины в отличие от других полученных веществ существуют в имино-форме, а не в форме енамина?

5. Существуют ли методы и качественные реакции, с помощью которых можно различить изохинолины разной структуры и отличить их от известных лекарственных веществ?

6. Изохинолины **32-66**, полученные на основе эвгенола, содержат ассиметричный атом углерода в положении 3. Могут ли энантиомеры обладать различным биологическим действием? Какие вы можете предложить подходы к разделению и/или энантиоселективному синтезу данных веществ?

7. Можно заметить, что анальгетическая и противовоспалительная активность часто сопутствуют друг другу. Существует ли корреляция между этими двумя видами активности в ряду полученных производных изохинолина?

Следует отметить, что сделанные замечания не снижают общей положительной оценки рассматриваемой работы и не затрагивают ее основных выводов, научную и практическую значимость полученных результатов.

Заключение

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 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего

образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от «30» октября 2019 г.).

Доцент кафедры органической химии
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат фармацевтических наук
(14.04.02 – Фармацевтическая химия),
доцент



Куваева Елена Владимировна

Научный сотрудник отдела синтеза
кафедры органической химии
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
кандидат химических наук
(02.00.03 – Органическая химия)

Чернов Никита Максимович

07 ноября 2019 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Адрес: 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 14, лит. А
Сайт организации: <http://www.spcru.ru/>
Тел. рабочий: +7-(812)-499-39-00; e-mail: elena.kuvaeva@pharminnotech.com

Подпись руки

Куваева Е. В.

удостоверяю

07.11.2019

Начальник отдела документации

Павлюк И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки

Чернов Н. М.

удостоверяю

07.11.2019

Начальник отдела документации

Павлюк И.В.

ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России