

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора Шевердова Владимира Петровича на диссертационную работу Короля Андрея Николаевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность проблемы.

Важнейшим направлением развития фармацевтической науки является поиск новых биологически активных веществ. С этой точки зрения 1,4,5-тризамещенные 3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в положениях 1,4,5 заместители различной природы, представляют собой перспективный класс органических веществ с широким спектром биологической активности. Среди них обнаружены вещества, проявляющие антимикробную, противогрибковую, противовирусную, противовоспалительную, анальгетическую, антиагрегантную, ноотропную, антигипоксическую, противосудорожную и другие виды активности.

Введение в положение 1 пиррольного гетероцикла фармакоактивной гидроксиалкильной группы представляет собой новую ступень систематических исследований в области синтеза, химических свойств и биологической активности 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, проводимой на кафедре общей и органической химии Пермской государственной фармацевтической академии. Разработка методик синтеза новых 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, изучение физико-химических свойств биологически активных веществ на их основе являются предпосылкой к внедрению предлагаемых веществ в медицинскую практику

в качестве лекарственных средств. В связи с вышеизложенным диссертационную работу Короля А.Н. можно считать, актуальной.

Научная новизна работы.

Предложены методики синтеза 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных, структуры которых установлены на основании ЯМР ^1H -, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Предложена методика синтеза ранее неизвестных 1-гидроксиметил-4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов на основе реакции формальдегида и 4-ацетил-5-арил(2-пиридил)-1*H*-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, а также 1-(3-ацетоксипропил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. В результате биологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой антигипоксической и ноотропной активностью, при низкой токсичности. Также обнаружены соединения с противовоспалительными и анальгетическими свойствами.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов подтверждены использованием, классических и усовершенствованных методик синтеза, современных методов исследования с применением компьютерных технологий, физико-химических методов анализа подтверждения структуры полученных соединений (методов ЯМР ^1H -, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии). Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Короля А.Н., обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных. Выводы по результатам исследования соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Теоретическая значимость.

На основе трехкомпонентной реакции взаимодействия метиловых эфиров ацилпировиноградной кислоты со смесью ароматического или гетероциклического альдегида и этаноламина, 3-аминопропанола и 1-амино-2-пропанола были получены 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил)-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны. Были изучены свойства полученных соединений с различными моно- и бинуклеофильными реагентами.

В результате сформирована синтетическая база, позволившая осуществлять широкий фармакологический скрининг. При скрининге использовалась онлайн программа PASS, прогнозирующая спектр биологической активности полученных веществ. Выявлены закономерности «структуры-действия» полученных соединений, на основании которых можно в дальнейшем конструировать ряды гетероциклических систем 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Проведен анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений и выявлены вещества, превышающие по уровню действия известные лекарственные препараты.

Полученные дачные могут быть использованы, а качестве рекомендаций для дальнейшего целенаправленного поиска лекарственных веществ.

Практическая значимость.

Разработаны препаративные методики синтеза ранее неизвестных 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил, 2-этилгексил)-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-гидроксиалкил-4-(1-ариламиноэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(фенил)-3-арил(этил)амино-3-пирролин-2-онов, 1-(3-ацетоксипропил)-4-ацетил(1-фениламиноэтилиден)-5-арил(фенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-

фторбензоил)-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-онов, 3-арил(метил, 2-тиенил)-4-арил(2-гетероил)-5-гидроксиалкил-4,6-дигидро-пирроло[3,4-с]-пиазол-6-онов, 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-арил(гетероарил)карбоксихидрозидэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Получено 122 новых веществ. Среди полученных соединений проведен скрининг 79 соединений на антимикробную, противогрибковую, противовоспалительную, анальгетическую, антигипоксическую, ноотропную активности, у 3-х соединений определена острая токсичность. Обнаружены соединения, проявляющие противовоспалительную, анальгетическую, антигипоксическую, ноотропную активности.

Два соединения рекомендованы для углубленного изучения: 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-этоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, обладающий противовоспалительным и анальгетическим действием, превосходящим препарат сравнения – диклофенак натрия и 1-(3-гидроксипропил)-4-(4-метоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, проявляющий выраженную антигипоксическую и ноотропную активность, значительно превышающую эталон сравнения - пирасетам, и обладающий низкой токсичностью.

Разработанные методики синтеза функциональных производных 1-гидроксиалкил-4-арил-5-арил(2-тиеноил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов внедрены и используются в научно-исследовательской работе и образовательном процессе кафедры общей и биоорганической химии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. и кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВПО Пермского государственного национального исследовательского университета.

Основные положения диссертационной работы Короля А.Н. доложены и обобщены на международных, Всероссийских и региональных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 3 - в изданиях, рекомендованных ВАК.

Содержание автореферата отражает содержание диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Содержание диссертации.

Содержание работы изложено на 182 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4-х глав, выводов, рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 169 работы отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 37 таблиц, 20 схем.

Первая глава представляет собой литературный обзор по синтезу, химическим свойствам и биологической активности тетрагидропиррол-2,3-дионов и их производных.

Во второй главе приводится обсуждение результатов собственных химических исследований.

В третьей главе изложена экспериментальная часть исследования.

В четвертой главе приведены методики и результаты изучения биологической активности полученных соединений.

Замечания по оформлению и содержанию работы.

1. В литературном обзоре, в разделе 1.4.4 (с.51-52) не указано о противовоспалительной активности 1-(3-аминопропил)-3-гидрокси-5-(4-

фторфенил)-4-(4-хлорбензоил)-3-пирролин-2-она гидрохлорида (Пат. РФ № 2259354).

2. В разделе 1.4. «Биологическая активность тетрагидропиррол-2,3-дионов» нет данных об их гипогликемической активности.
3. Диссертационная работа посвящена 1-гидроксиалкилпирролин-2-онам и получение 1-(2-этилгексил)пирролин-2-онов VIII, для которых изучена лишь антимикробная активность, не вполне соответствует теме исследования.
4. Не исследована биологическая активность соединений IXa, Xa, XIa, XIII.
5. Выводы 8 (автореферат) и 10 (диссертация) не являются ими, а лишь отражают план работы.
6. В библиографическом списке диссертации нет названий работ под номерами 21, 24, 25 и др.

Замечания носят рекомендательный характер и могут быть учтены автором в дальнейших публикациях по теме исследования.

Заключение.

Несмотря на замечания и вопросы, считаю, что по совокупности полученных результатов диссертационная работа Короля А.Н. на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия» представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, в которой решена задача поиска и изучения новых биологически активных соединений ряда 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетероил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Короля А.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением

Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждений ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук

(15.00.02 – фармацевтическая химия,

фармакогнозия), профессор

кафедры органической и фармацевтической

химии ФГБОУ ВПО «Чувашский

государственный университет

имени И.Н.Ульянова»

«21» мая 2015 г.

Севердов

Владимир Петрович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

428015, г. Чебоксары,

Московский проспект 15, ЧГУ им. И.Н. Ульянова

Телефон: 8(8352)58-30-36

электронная почта: office@chuvsu.ru