

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории биологически активных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт технической химии Уральского отделения Российской академии наук» Федерального агентства научных организаций Российской Федерации Глушкова Владимира Александровича на диссертацию ЧЕРНОВА ИЛЬИ НИКОЛАЕВИЧА «Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Работа Чернова Ильи Николаевича посвящена синтезу и изучению химических свойств замещенных амидов и енаминоамидов ацилпировиноградных кислот (АПК) и некоторых их производных (солей, оксимов, гидразонов, пиразолов и пиперазинов). Исследования последних лет показывают, что амиды и енамиды АПК, особенно замещенные гетероциклическими остатками, проявляют разнообразную биологическую активность (противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, антикоагулянтную, антигельминтную, местноанестезирующую и др.), поэтому разработка новых методов получения енаминоамидов ацилпировиноградных кислот и исследование их биологического действия представляется **актуальной задачей**.

Научная новизна. Соискателем получен ряд ранее не известных N-замещенных амидов 4-арил-2-(β,β -диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот. Установлено, что при взаимодействии енаминоамидов ароилпировиноградных кислот с хлорангидридами карбоновых кислот (уксусной, фуран-2-карбоновой) образуются четвертичные соли амидов этих кислот, а с оксалилхлоридом – соответствующие пиперазин-2,3,5-трионы. Реакцией амидов АПК с изоамилнитритом получены гидрохлориды N-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот,

взаимодействие которых с гидразин-гидратом приводит к циклизации в 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамида; во время этого превращения происходит восстановление оксимной группы в аминную. Показано, что циклизация замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразино)бутанамидов под действием гидразин-гидрата протекает с образованием N-замещенных 5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов.

Практическая значимость диссертации состоит в разработке препаративных методов синтеза нескольких рядов соединений: хлоридов N-{2-[[[(1Z)-1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}-N,N-диметил-1-ацетамида, хлоридов N-{2-[[1-[[[(арил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил]-N,N-диметил-1-(2-фурил)-карбониламида, гидрохлоридов 6-(2-(арил)-2-оксоэтилиден)-1-(2-(диметиламино)этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионов, гидрохлоридов N-(4-метилпиридин) 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, 4-амино-5-арил-N-(4-метилпиридин-2-ил)-1H-пиразол-3-карбоксамидов, N-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразино)бутанамидов, N-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1H-пиразолон-3-карбоксамидов. Из 131 новых соединений 83 прошли фармакологический скрининг. Наиболее перспективными являются хлорид N-{2-[[[(1Z)-1-[[2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино]этил]-N,N-диметил-1-ацетамида, хлорид N-{2-[[1-[[[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил]-N,N-диметил-1-(2-фурил)-карбониламида, хлорид N-{2-[[1-[[[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-(4-этилфенил)проп-1-ен-1-ил)амино]этил]-N,N-диэтил-1-(2-фурил)-карбониламида, хлорид N-{2-[[1-[[[(2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил]-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил]-N,N-диметил-1-(2-фурил)-карбониламида, 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, которые рекомендуются для дальнейших углубленных исследований.

Диссертация И. Н. Чернова общим объемом 157 страниц построена традиционно и состоит из введения, четырех глав, выводов и списка литературы (156 наименований иностранных и российских источников). Диссертация содержит 39 таблиц и 9 схем.

Во введении автор обосновывает актуальность темы, определяет цели и задачи исследования, тезисно раскрывает научную новизну и практическую значимость, определяет свой личный вклад. Тут же показано соответствие содержания диссертации паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия и приводятся данные об апробации работы.

Глава 1 (литературный обзор) объемом 22 страницы (стр. 9-30) посвящена методам синтеза и химическим свойствам амидов ацилпировиноградных кислот, а также приводятся краткие сведения об их биологической активности. Автору удалось составить достаточно полную и репрезентативную подборку литературы по теме исследования.

В главе 2 объемом 50 страниц (стр. 31-81) представлены данные о синтезе новых производных АПК: аммонийных солей, амидов, енаминоамидов, хлоридов амидия, гидразонов, оксимов, пиразолов. В таблицах приводятся данные о температурах плавления и выходах новых соединений, обсуждаются их ИК, ЯМР ^1H и масс-спектры. Подробно рассмотрена таутомерия замещенных амидов АПК.

Диссертационное исследование И.Н.Чернова выполнено с привлечением современных физико-химических методов (ИК-спектроскопия, ЯМР ^1H спектроскопия, масс-спектрометрия). Строение всех новых органических соединений подтверждено приведенными спектральными данными и не вызывает сомнений.

Здесь следует подчеркнуть два момента. Во-первых, реакцией хлорангидридов уксусной и фуран-2-карбоновой кислот с амидами 4-арил-2-(β,β -диметиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот И.Н.Черновым впервые получены соли амидов, перспективные в плане получения

анестетиков. Во-вторых, любопытной представляется циклизация замещенных 3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот (соединения **9**) в аминопиразолы (соединения **10**) с одновременным восстановлением оксима до аминогруппы. Хотя подобное превращение описано в литературе для других объектов, конкретный механизм его пока не совсем ясен. Хотелось бы услышать мнение диссертанта по этому вопросу.

В главе 3 (стр. 82-123) подробно обсуждаются методы исследований биологической активности. Острая токсичность определена для 8 соединений, проявивших высокую биологическую активность по другим параметрам. Важно, что соединения, обнаружившие местноанестезирующее действие (**6з**, **6н**, **6й**, **7а**, **7т**, **7с**) оказались менее токсичными, чем препараты сравнения – гидрохлориды ропивакаина, бупивакаина, лидокаина и тримекаина. Так же соединение **7н** с антигельминтным действием менее токсично, чем левамизол. Правда, следует заметить, что соединение **2к** с антикоагулянтной активностью оказалось более токсичным, чем препарат сравнения гепарин.

При исследовании антимикробного действия синтезированных веществ активных соединений не обнаружено.

Десять соединений были испытаны на антигельминтную активность, найдено активное вещество **7н**.

Скринингу на анальгетическую активность было подвергнуто 37 соединений. По методу «горячей пластинки» соединения с *para*-толильным заместителем (**5б**) или с 2,4-диметилфенильным остатком (**5в**) превосходят метамизол натрия. По методике укусных корчей ни одно из испытанных соединений не превосходило метамизол натрия.

Далее, ряд соединений был испытан на антикоагулянтную активность. Выраженная антикоагулянтная активность обнаружена у пиридиниевых солей, имеющих в арильном заместителе атом галогена (**2и**, **2к**, **2з**), две метильные группы (2,4-диметилфенил- соединение **2е**), или пара-этоксифенильную группу (**2д**).

Наиболее впечатляющие результаты получены И.Н.Черновым при испытаниях местноанестезирующего действия соединений. Так, показано, что соединения **бё** и **бв**, содержащие в своей структуре этокси-группу и 2,4-диметилфенильный остаток, оказывают выраженное местноанестезирующее действие, не уступающее по глубине и продолжительности ропивакаину и превосходящее по этим параметрам активность лидокаина и тримекаина. Благоприятно также присутствие атомов галогена в *para*-положении ароматического кольца для проявления местноанестезирующего действия, хотя это правило справедливо не для всех рядов соединений. В общем, автором для каждого ряда веществ сделаны важные выводы о связи структуры соединений с местноанестезирующей активностью, представленные в обобщенном виде на стр. 115.

Для нескольких соединений была также испытана активность при инфильтрационной анестезии (стр.117-118, табл. 39).

Экспериментальная часть (глава 4, стр. 119-124) изложена очень кратко, что объясняется тем, что все спектральные данные новых соединений были приведены в главе 2 при обсуждении результатов. Даны общие методики для каждого ряда веществ.

Выводы (стр. 124-125) соответствуют существу проделанной работы.

В приложении приведены два акта внедрения и избранные ЯМР ^1H спектры.

Замечания, в основном, касаются оформления работы.

1. Автор постоянно употребляет выражение «гетериламида» (на стр. 10, 11, 17 23 и т.д.), в то время как в современной литературе по гетероциклической химии принято называть гетероциклический остаток «гетероарен», «гетероарил», или, сокращенно, «гетарил» (например, см.: Известия АН, сер. хим., 2010, № 1, С. 160; № 6, С. 1260; ХГС, 2010, № 7, С. 1044 и др.). В англоязычной литературе – heteroaryl (не «heteryl»!). Соответствующие амиды следует называть гетариламидами.

2. Названия соединений **6,7** (на страницах 6, 52, 54, 106, 108, 124 и др.) мне кажется не вполне корректными. На мой взгляд, их следует рассматривать как соли замещенных амидов уксусной и пироглиевой (фуран-2-карбоновой) кислот, соответственно названия должны быть: хлориды ...N,N-диметилацетамида (**6**) и N,N-диметил-фурил-2-карбонамида (**7**), соответственно.

3. Ссылки 26 (стр. 129) и 77 (стр. 136) цитируют одну и ту же работу.

4. Стр. 122. 0.5 мл 70%-ного гидразин-гидрата содержит 7 ммоль вещества, что не может быть трехкратным избытком к 10 ммоль реагента.

5. На стр. 102 в третьей строчке сверху вместо **11з** должно быть соед. **11к**.

6. В работе И.Н.Чернова отсутствуют брутто-формулы новых органических соединений и данные элементного анализа.

7. В табл. 4 на стр. 33 соединения **2** почему-то идут не по порядку: после **2б** идет **2е**, потом **2г**, **2в**, **2ж** и **2д**.

8. На стр. 36 упомянуты ранее синтезированные соединения **4и**, **4й**, **4к**, **4м**, **4о**, **4п**, **4р**, **4т**, **4у**, **4ц**, **4ш**, **4щ**, **4ъ**, **4ы**, однако расшифровка радикалов не приводится.

9. Стр. 53. Буква **ё** (как, впрочем, и **ъ**) обычно не используется в наименовании соединений.

10. На стр. 69 в спектрах ЯМР ^1H у соед. **9а-д** суммарная интегральная интенсивность протонов N-OH оксима при 12-13 м.д. должна быть равна 1 (*Z*- и *E*-формы оксима).

11. На стр. 83 после ссылки [137]идут ссылки [145-147]; при этом ссылки [138] и [139] в тексте работы отсутствуют.

12. На стр. 118 автор ссылается на препараты **7п** и **7р**, которые отсутствуют в обсуждаемой таблице 39.

Работа И.Н.Чернова логично построена, написана в современном научном стиле, легко читается, аккуратно оформлена, однако встречаются

опечатки (на стр. 12, 42, 43, 81, 96, 113, 115, 119, 121, 122, 123, 125, 126, 131, 133, 141, 144, 146, 147, 149).

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Основные результаты автора полностью опубликованы (в том числе в пяти статьях из списка ВАК), доложены на всероссийских конференциях в Перми, Москве, Санкт-Петербурге, Краснодаре, Новосибирске.

Диссертационная работа Чернова Ильи Николаевича по поставленным задачам, уровню их решения, актуальности и научной новизне удовлетворяет требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Чернов Илья Николаевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:
старший научный сотрудник
лаборатории биологически активных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
«Институт технической химии Уральского отделения Российской академии
наук» Федерального агентства научных организаций
Российской Федерации,
614013, Пермский край, г. Пермь, ул. академика Королева, 3
тел. (342) 237-82-66,
e-mail: glusha55@gmail.com
доктор химических наук,
доцент

Глушков Владимир Александрович

29 января 2015 г.

Подпись Глушкова В.А. заверяю:
Ученый секретарь ИТХ УрО РАН

Г. В. Чернова

30 января 2015 г.