

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Чернова Ильи Николаевича на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационная работа посвящена синтезу новых производных ароилпировиноградных кислот – аммониевых солей, амидов, изучению химических свойств продуктов их взаимодействия с нуклеофильными и электрофильными реагентами, а также исследованию биологической активности продуктов этих реакций.

Актуальность темы: Поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза является одной из приоритетных задач отечественной фармации. Перспективными синтонами для синтеза ациклических и гетероциклических соединений являются ароилпировиноградные кислоты (АПК), производные которых проявляют различные виды биологической активности (противовоспалительную, анальгетическую, противомикробную, антигельминтную, антикоагулянтную и др.). Однако амиды АПК исследованы недостаточно, поэтому дальнейшее изучение их химических свойств, биологической активности продуктов химических превращений является актуальным.

Научная новизна: Диссертантом изучено взаимодействие ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином. Установлено, что в результате образуются 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония. Амиды 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот синтезированы дециклизацией 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов под действием 2,6-диметил- и 2,4,6-триметиланилинов, фенэтиламина и 2-амино-4-метилпиридина.

Автором предложен способ синтеза ранее не известных *N*-замещенных амидов 4-арил-2-(β,β -диалкиламиноэтиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот реакциями амидов ароилпировиноградных кислот с *N,N*-диметиламино- и *N,N*-диэтиламиноэтиламинами. Установлено, что при взаимодействии синтезированных амидов с хлорангидридами карбоновых кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом – производные пиперазин-2,3,5-триона.

Диссертантом впервые изучены реакции амидов АПК с изоамилнитритом и синтезированы гидрохлориды *N*-2-(4-метилпиридил)амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, которые реагируют с гидразингидратом с образованием 4-амино-5-арил-*N*-(4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов. Установлено, что реакции амидов АПК с хлоридом фенилдиазония приводят к 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидам, которые под действием гидразингидрата образуют *N*-замещенные 5-арил-4-фенилазо-1*H*-пиразолон-3-карбоксамиды.

Фармакологический скрининг 83 синтезированных соединений выявил вещества, обладающие местноанестезирующей, анальгетической, антикоагулянтной и антигельминтной активностями.

Практическая значимость: Автором предложены новые методы синтеза хлоридов *N*-{2-[(1*Z*)-1-[(арил)амино]карбонил]-3-оксо-3-арилпроп-1-ен-1-ил)амино}этил}-*N,N*-диметил-1-оксоэтан(метан)аминиума, 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)-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов, *N*-замещенных 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно)бутанамидов, *N*-замещенных 5-арил-4-фенилазо-1*H*-пиразолон-3-карбоксамидов.

На основе проведенных автором исследований для углубленных исследований фармакологической активности предложены 3 соединения, обладающие

местноанестезирующей активностью (хлорид N -{2-[(1*Z*)-1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-(4-бромфенил)-1-ен-1-ил)амино]этил}- N,N -диметил-1-оксоэтанаминиума, хлорид N -{2-[(1-[(2,6-диметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}- N,N -диметил-1-фурилоксометанаминиума, 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-фурилоксометанаминиума), хлорид N -{2-[(1-[(2,4,6-триметилфенил)амино]карбонил}-3-оксо-3-фенилпроп-1-ен-1-ил)амино]этил}- N,N -диметил-1-фурилоксометанаминиума, проявляющий антигельминтную активность, и 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, обладающий прямой антикоагулянтной активностью.

Результаты диссертационной работы широко апробированы и опубликованы в 20 научных работах, в том числе имеются 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Положительно оценивая результаты работы в целом, следует отметить некоторые недостатки и замечания:

1. В автореферате диссертации указано, что строение синтезированных соединений подтверждено данными ИК-, ПМР- и масс-спектров. Однако описание спектров приведено не для всех классов соединений.

2. В схемах следовало подробнее указать условия протекания реакций: растворитель, температура и др.

Тем не менее, высказанные замечания и недостатки не умаляют очевидных достоинств диссертационной работы.

Таким образом, автореферат диссертационной работы Чернова Ильи Николаевича на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот» отражает большой объем выполненной лично автором экспериментальной работы, и по актуальности, практической значимости, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов, уровню апробации и опубликованию основных положений в печати 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 присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Клси Елсиа Эдмундовна

Доктор фармацевтических наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон +7347 272 1160

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

« 2 » февраль 2015 г.

