

« УТВЕРЖДАЮ »

Ректор ГБОУ Е [redacted] пермская
государственная [redacted] гическая
академия Минз [redacted]
профессор, док [redacted] их наук

[redacted] [аркевич]

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу
Чернова Ильи Николаевича по теме «Синтез, свойства и биологическая
активность новых производных ароилпировиноградных кислот»,
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата
фармацевтических наук по специальности 14.04.02 — фармацевтическая
химия, фармакогнозия в Диссертационный Совет Д 208 068 01 при ГБОУ
ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Актуальность проблемы. Одной из важнейших задач фармацевтической науки является поиск высокоэффективных и малотоксичных биологически активных соединений среди продуктов органического синтеза. Выбранное диссертантом направление исследования представляет интерес с точки зрения фармацевтической и органической химии, позволяющий проводить теоретические исследования, осуществлять синтез не известных ранее соединений, изучать их структуру, свойства, биологическую активность и внедрять данные соединения в клиническую практику в качестве новых лекарственных средств. Ароилпировиноградные кислоты (АПК) и их функциональных производные, в своем составе имеют несколько реакционных центров, а это в свою очередь может быть использовано в качестве синтонов для синтеза ациклических и гетероциклических соединений, многие из которых обладают анальгетической, противовоспалительной, противомикробной, антигельминтной, антикоагулянтной, противовирусной, гипогликемической, местноанестезирующей и противоопухолевой активностью. В настоящее время из функциональных производных ароилпировиноградных кислот менее исследованы амиды АПК, поэтому дальнейшее изучение их химических свойств, строения и биологической активности продуктов химических превращений является актуальным.

Связь задач исследования с планом фармацевтической науки.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ государственной регистрации 01.9.50 00 7426).

Научная новизна исследования, полученные результаты.

Заключается в том, что автором диссертационного исследования удалось синтезировать новые оригинальные производные в ряду ароилпировиноградных кислот, с помощью физико-химических методов попытаться установить для них структуру и провести фармакологический скрининг для синтезированных им веществ. Автором было установлено, что взаимодействие ароилпировиноградных кислот с 2-амино-4-метилпиридином в этаноле приводит к образованию 4-арил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноаты 4-метил-2-пиридиламмония. Реакция амидов ароилпировиноградных кислот с *N,N*-диметиламиноэтиламинном и *N,N*-диэтиламиноэтиламинном толуоле или бензоле приводит к образованию *N*-замещенных амидов 4-арил 2-(2-*N,N*-диалкиламиноалкиламино)-4-оксо-2-бутеновых кислот. Диссертант показал, что результатом реакции енаминоамидов АПК с хлорангидридами уксусной и фуран-2-карбоновой кислот образуются их четвертичные соли, а с оксалилхлоридом продукты гетероциклизации 6(2(арил)2оксоэтилиден)1(2(диметиламино) этил)-4-(2,6-диметилфенил)пиперазин-2,3,5-трионы. При взаимодействии амидов АПК с изоамилнитритом получены гидрохлориды *N*-2-(4-метилпиридил) амидов 4-арил-3-гидроксимино-2,4-диоксобутановых кислот, а при взаимодействии с хлоридом фенилдиазония - *N*-замещенные 4-арил-2,4-диоксо-3-(2-фенилгидразоно) бутанамиды, гетероциклизация которых при действии гидразингидрата приводит к образованию соответствующих 4-амино-5-арил-*N*-(4-метилпиридин-2-ил)-1*H*-пиразол-3-карбоксамидов и *N*-замещенных-5-арил-4-фенилазо-1*H*-пиразолон-3-карбоксамидов.

При фармакологическом скрининге 83 синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие местноанестезирующей, анальгетической, антикоагулянтной и антигельминтной активностью.

Значимость для науки/практики полученных автором результатов.

Диссертационная работа Чернова Ильи Николаевича вносит определенный вклад в решении важной для фармации задачи - углубление и расширение знаний по способам получения биологически активных веществ и расширению отечественных препаратов, применяемых при разных патологиях в Российской Федерации.

Предложены новые методы синтеза хлоридов производных-1-оксоэтанаминиума, фурилоксометанаминиума обладающих антигельминтной активностью, гидрохлоридов производных пиперазин -2,3,5- трионов, гидроксимино -2,4- диоксобутановых кислот (антикоагулянтная активность), производных и продуктов диазотирования амидов АПК фенилдиазония хлоридом в диоксане. Синтезировано 131 не описанных ранее в литературе соединений, из них 83 прошли фармакологический скрининг. Для расширенных испытаний автором предложены вещества, обладающие местноанестезирующей, антигельминтной и антикоагулянтной активностью.

На основании предпринятых диссертантом результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс

кафедр общей и органической химии ГБОУ ВПО ПГФА, кафедры природных и биологически активных соединений ФГБОУ ВПО ПГНИУ.

Личный вклад автора. Соискателем непосредственно определены цели и задачи исследования. Автор непосредственно участвовал в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы, синтезе органических соединений, обработке и обосновании полученных им экспериментальных данных, апробации результатов исследований, подготовке и написании научных публикаций по результатам выполненной 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 фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы с 2010- 2013 докладывались и обсуждались на научных конференциях разного уровня: международных, Всероссийских и региональных.

Конкретные рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации. Полученные результаты и выводы диссертационной работы Чернова И.Н. должны быть использованы в дальнейших исследованиях в поиске новых лекарственных средств разного фармакологического направления медицинскими и фармацевтическими научно-исследовательскими институтами и фармацевтическими ВУЗами кафедр органической, фармацевтической химии и фармакологии.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы Чернова И.Н. по материалам диссертации представлено в 20 публикациях, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, рекомендованный ВАК РФ.

Объём и структура диссертации. Содержание работы изложено на 157 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, списка литературы и приложения. Список представленной в работе литературы включает 156 наименований как отечественных, так и зарубежных авторов. Диссертация содержит 39 таблиц, 9 схем.

Во введении диссертации соискателем обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна и практическая значимость и определены основные положения, выносимые на защиту, и отражена апробация работы.

Первая глава рассматривает синтез, свойства и биологическая активность амидов ароилпировиноградных кислот и продуктов их химических превращений (обзор литературы с. 9-30).

Глава вторая посвящена изложению материала о синтезе новых производных АПК: аммонийных солей, амидов, енаминоамидов и их четвертичных солей, гидразонов, оксимов и гетероциклических систем на их основе. Обсуждается их строение и реакционная способность (с. 31-81).

В третьей главе автором рассматриваются вопросы биологической активности (противомикробная, антигельминтная, анальгетическая и др.) и острой токсичности вновь синтезированных производных ароилпировиноградных кислот (с. 82-118).

Четвертая глава содержит методики синтеза заявленных автором в диссертации синтезированных им соединений, для которых с коллегами других кафедр академии проведен фармакологический скрининг (с. 119-123).

Выводы, в основном, соответствуют задачам и целям, поставленным соискателем во введении диссертации.

В приложении представлены акты о внедрении полученных результатов исследования, спектральные характеристики некоторых синтезированных автором соединений (спектры ЯМР ¹H).

Достоинства в содержании и оформлении диссертации. На основании оценки доступных литературных данных и данных предшествующих исследователей в области производных АПК, Чернову И.Н. удалось сформировать направленный синтез производных АПК, доказать их структуру и отобрать наиболее важные соединения для продолжения клинических испытаний. Текст диссертации написан современным научным языком. Нам не очень понравилось оформление диссертации, имеются ошибки, как в номенклатуре синтезированных соединений, так и в названиях реактивов (следовало давать их ГФ XII). Пропущены страницы при нумерации (39, 43, 44, 46 и т. д.).

Текст автореферата отражает содержание диссертации.

Однако, при рассмотрении диссертации у нас возникли вопросы и замечания:

1. Почему автор в введении своей диссертационной работы не ссылается на первооткрывателей данной тематики?
2. Почему после каждой главы диссертации нет выводов? У Вас диссертация по медицинским наукам.
3. Таутомерные формы синтезированных производных АПК, представленные в реферате и диссертации, следовало доказывать методом

«моделльных соединений» и не ограничиваться только ЯМР- и ИК-спектроскопией.

4. В материале приложения диссертационной работы рисунки спектров ЯМР ^1H существуют сами по себе; нет номеров соединений; не указан номер рисунка, и нет никаких упоминаний о них в тексте диссертации.
5. Почему в приложении не даны рисунки ИК-спектров и почему диссертант в работе не использовал метод УФ-спектроскопии? Нет данных, полученных методом ТСХ.
6. В списке литературы не следовало приводить ссылки 40 - 90 годов (пятая часть), ссылаться на А.с., утратившие свою силу (с. 6-8, 11, 96, 97), и ссылки следовало приводить единообразно.
7. Не очень понятно, почему при фармакологическом скрининге синтезированных веществ были использованы мыши массой 18-22 г (анальгетическая активность — метод «уксусные корчи»), а не крысы массой 180-220 г. и как рассчитывалась доза?
8. В реферате я не увидел количественного соотношения «связь структура-активность» синтезированных Вами соединений, хотя некоторые попытки автор в диссертации сделал.
9. Почему 4-(4-бромфенил)-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеноат 4-метил-2-пиридиламмония, обладающий прямой антикоагулянтной активностью (2з) предложен для углубленных фармакологических испытаний, причем острая токсичность этого соединения не определена (см. реферат и диссертацию табл. 1 и 23 соответственно)?
10. Следовало бы разработать методы стандартизации для веществ, которые автор рекомендует для углубленных фармакологических испытаний. Тест на растворимость синтезированных веществ следует писать в соответствии фармакопеей XII выпуска, так как Вы претендуете на степень кандидата наук по специальности -14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение

На основании вышеизложенного считаем, что диссертационная работа Чернова Ильи Николаевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность новых производных ароилпировиноградных кислот», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченным в рамках поставленных задач и квалификационным научным исследованием, выполненным лично автором, в котором содержится решение задачи расширения лекарственных средств отечественного производства в целях защиты жизни и здоровья граждан.

По актуальности, объему и новизне исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности выводов и результатов, степени апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Чернова И.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Чернов Илья Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв заслушан и обсужден на заседании кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства Здравоохранения РФ 05 февраля 2015г., протокол № 8.

Отзыв дан для предоставления в Диссертационный совет Д 208.068.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Заведующий кафедрой фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, доцент кандидат химических наук

Профессор кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, доктор фармацевтических наук

Доцент кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, кандидат фармацевтических наук

Доцент кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, кандидат фармацевтических наук

Ольга Юрьевна
Стрелова

Владимир Николаевич
Куклин

Виталий Юрьевич
Подушкин

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт - Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А
8(812)234-57-29

info@phavminnotech.com

05 февраля 2015 г.

Подпись руки *Стреловой О.Ю.*
удостоверяю *05.02.2015*
Начальник ОД *Лавинин И.С.*

Подпись руки *Куклина В.Н.*
удостоверяю *05.02.2015*
Начальник ОД *Лавинин И.С.*

Подпись руки *Подушкина В.Ю.*
удостоверяю *05.02.2015*
Начальник ОД *Лавинин И.С.*