

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, доцента, заведующей кафедрой общей и биоорганической химии Гейн Людмилы Федоровны на диссертационную работу Курбатова Евгения Раисовича «Экспериментальные и теоретические исследования поиска новых биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 на базе ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы. В стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации большое внимание уделяется созданию новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств отечественного производства. Поиск веществ обладающих высокой противовоспалительной, анальгетической активностью и малой токсичностью среди производных антраниловой кислоты актуален и перспективен, так как используемые в медицинской практике препараты не лишены побочных эффектов и могут вызывать различные осложнения. Антраниловая кислота, являясь продуктом нормального обмена веществ, обладает низкой токсичностью, а полученные на её основе производные, в том числе и гетероциклические соединения (бензоксазины и хиназолины), проявляют широкий спектр фармакологической активности. Большое значение имеет изучение зависимости между структурой и биологическим эффектом, так как использование расчетных методов на начальных этапах позволяет значительно ускорить и удешевить процесс создания новых биологически активных веществ.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научных исследований Пермской государственной фармацевтической академии (номер государственной регистрации 01.9.50 007422). Тема утверждена на заседании Ученого совета Пермской государственной фармацевтической академии, протокол № 4 от 28 декабря 2006 г.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенных исследований соответствуют области исследований специальности, а именно пункту 1 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Структура и содержание диссертации. Диссертационная работа Курбатова Е.Р. изложена на 241 странице машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, выводов, списка литературы 298 наименований.

Во введении изложена актуальность темы, определены цель и задачи, показана научная новизна и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит обзор отечественной и зарубежной литературы в котором систематизированы сведения по методам синтеза, свойствам, биологической активности и возможности изучения качественных и количественных соотношений «структура – активность» в рядах производных N-замещенных галоген(Н)антраниловых кислот.

Во второй главе представлен экспериментальный материал собственных исследований по синтезу и изучению свойств N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, их амидов, эфиров и гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиначолин-4(3H)-онов. Приведены данные ИК-, ЯМР ¹H спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

В третьей главе приведены результаты фармакологических исследований синтезированных соединений на противовоспалительную, анальгетическую, гипогликемическую, противомикробную и противогрибковую активности.

В четвертой главе представлены результаты изучения количественной взаимосвязи структуры с анальгетическим действием и предложен способ прогнозирования уровня анальгетической активности на основе квантово-химических расчетов с использованием корреляционных уравнений.

Пятая глава содержит данные о фармакологических изысканиях, физико-химические характеристики и лабораторный регламент синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, перспективного соединения для внедрения в медицинскую практику.

Научная новизна исследования. Разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3Н)-онов, структура которых установлена на основании ИК-, ЯМР ^1H и хроматомасс-спектрометрии. Предложен новый способ синтеза 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиназолин-4(3Н)-онов из гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот нагреванием до температуры плавления. Разработана методика получения амида 5-йодантраниловой кислоты йодированием амида антраниловой кислоты и усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты. Проведены исследования биологической активности синтезированных соединений в сравнении с лекарственными препаратами и выявлены вещества, обладающие высокой противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активностью при низкой токсичности. Установлены количественные соотношения «структура – анальгетическая активность» с параметрами квантово-механических расчетов, таких как: заряды на атомах кислорода и углерода карбонильной группы и атомах азота и водорода антраноильного фрагмента, полная тепловая энергия молекулы, энергия Хартри-Фока и др. Получены трехпараметровые уравнения, позволяющие прогнозировать уровень активности по структуре вещества. Разработан

лабораторный регламент синтеза на субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты. Научная новизна подтверждена 3 патентами на изобретение и одним положительным решением о выдаче патента на изобретение.

Практическая значимость работы. В результате работы синтезировано 213 соединений, производных антраниловой кислоты, неописанных ранее в литературе. На основе фармакологического скрининга выявлены вещества, представляющие интерес для дальнейшего изучения: с анальгетической активностью - аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты; с высокой противовоспалительной активностью (ПВА) - бензиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил - и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты; с гипогликемической активностью - адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты.

Установлена количественная зависимость анальгетического действия от структуры соединений, а именно квантово-химических параметров веществ, предложен способ прогнозирования анальгетической активности. Разработан лабораторный регламент, который способствует в дальнейшем получению субстанции промышленного производства.

По результатам научных исследований оформлено 6 актов внедрения. Результаты диссертационных исследований используется в научно-исследовательской работе на кафедре органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ); в научной работе кафедры зоологии и экологии позвоночных и лаборатории биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ для прогнозирования уровня анальгетической активности новых веществ. Методики синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, усовершенствованные автором, позволяют получать качественную субстанцию, что подтверждено актами апробации из лаборатории физико-химических методов анализа - ЗАО «Медисорб» и лаборатории филиала ФГУП «НПО «Микроген»» Минздрава России «Пермское

НПО «Биомед», отдельные фрагменты диссертационной работы используются на кафедре фармацевтической химии ГБОУ ВПО ПГФА в учебном процессе при проведении лабораторных занятий по теме «Анализ лекарственных средств по функциональным группам» и при чтении лекции «Ароматические кислоты и их производные».

Основные положения диссертационной работы Курбатова Е.Р. доложены и обобщены на международных, Всероссийских и региональных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 39 печатных работ, в том числе 14 публикаций в изданиях, рекомендованных ВАК, получено три патента на изобретение.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений. Диссертационная работа Курбатова Е.Р. выполнена на современном научном уровне с использованием для решения задач эксперимента, классических и усовершенствованных методик синтеза, современных методов исследования с применением компьютерных технологий, физико-химических методов анализа подтверждения структуры полученных соединений. Положения, выдвинутые в диссертации, научно обоснованы. Выводы согласуются с полученными результатами и логично вытекают из поставленных задач.

Замечания по оформлению и содержанию работы. В целом, работа выполнена на высоком научном уровне в традиционном стиле. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, подтверждены статистически, достоверны и не вызывают сомнения. Основные экспериментальные исследования проведены автором лично или при его непосредственном участии.

Автореферат в полном объеме отражает содержание диссертационной работы.

При рецензировании работы, которая не лишена недостатков (неверные выражения – стр. 55, неудачно написанные формулы заместителей – стр. 99), возник ряд вопросов и замечаний к содержанию и оформлению работы:

1. Часто в качестве доказательства структуры синтезированных соединений приводятся данные ЯМР спектров характерные и продуктам реакции, и исходным веществам (стр. 74, 86), что не является подтверждением структуры.
2. Почему-то в масс спектрах соединений 7к, 7л не указаны пики фрагментных ионов (CH_2Cl , $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), которыми эти вещества отличаются, а приводятся пики, характерные обоим продуктам (стр. 79).
3. В масс спектре соединения 5л указаны пики фрагментных ионов с m/z 272 $[\text{M}-\text{CHCl}_2]^+$, 216 $[\text{C}_6\text{H}_3\text{INH}]^+$, хотя в этом соединении их быть не должно (стр. 74).
4. В ЯМР спектре соединения 14 (N-аллиламид бензотриазепина) не указан сигнал еще одной NH-группы, что не соответствует предложенной формуле?
5. В экспериментальной части указано, что ЯМР спектры записаны на спектрометрах с рабочей частотой 100 МГц и 300 МГц, но почему-то сигналы всех ароматических протонов в соединениях (1б; 5а,г,д; 7и,з,с; 13и,к,р,ф; 8а,в) – мультиплеты, хотя количество протонов и их расположение в молекуле должно наблюдаться в виде синглетов и дублетов.
6. Показывают ли полученные Вами новые вещества более высокую активность, чем уже известные в литературе?

Заключение. Диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича «Экспериментальные и теоретические исследования поиска новых биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов», является завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором изысканий, содержится решение важной проблемы фармацевтической промышленности РФ. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения, а также объему выполненных исследований диссертационная работа Курбатова Е.Р.

соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор, Курбатов Евгений Раисович, заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Оппонент:

Гейн Людмила Федоровна

Доктор фармацевтических наук, ~~доцент~~ ~~заведующая~~ кафедрой общей и биоорганической химии ГБОУ ВПО «~~Пермский~~ государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

614990, Россия, Пермский край, г. Пермь, улица Петропавловская, 26.

Телефон: (342) 217-10-31,

E-mail: rector@psma.ru