

Отзыв

официального оппонента, заведующего кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Халиуллина Ферката Адельзяновича по диссертационной работе Курбатова Евгения Раисовича на тему «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3H)-онов», представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

1. Актуальность темы исследований.

Расширение ассортимента отечественных лекарственных средств является наиболее важным направлением развития фармацевтической и медицинской науки.

Производные антраниловых кислот широко распространены в растительном мире, в организме человека и животных антраниловая кислота образуется в результате метаболизма триптофана. Участие антраниловой кислоты в биохимических процессах обуславливает широкий спектр биологической активности ее производных.

Производные антраниловой кислоты проявляют противовирусную и противомикробную, анальгетическую и противовоспалительную, противоаллергическую и антигистаминную, гипогликемическую и противодиабетическую, нейротропную и кардиотропную, а также другие виды активности.

В медицинской практике в качестве противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих препаратов широко применяются такие лекарственные средства, как мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота и другие.

Для поиска биологически активных соединений представляют интерес также 3,1-бензоксазин-4-оны, хиназолин-4(3H)-оны, легко получаемые из производных антраниловых кислот.

В связи с этим, исследования, направленные на поиск биологически активных производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3*H*)-онов, безусловно являются актуальными.

2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Автором синтезированы неизвестные ранее эфиры, амиды и гидразиды N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, 2-замещенные 3,1-бензоксазин-4-оны, а также 2-замещенные 3-аминохиназолин-4(3*H*)-оны и их ацильные и арилиденпроизводные.

Разработаны новая методика синтеза 2-замещенных 3-аминохиназолин-4(3*H*)-онов, заключающаяся в сплавлении исходных гидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, а также новая методика синтеза амида 5-йодантраниловой кислоты йодированием амида антраниловой кислоты.

В ряду синтезированных автором соединений обнаружены вещества, проявляющие высокую противовоспалительную, анальгетическую и гипогликемическую активность. В результате анализа данных биологических испытаний автором выявлено, что поиск веществ с гипогликемической, противовоспалительной и анальгетической активностью перспективно вести в ряду амидов и ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот.

Автором составлены трехпараметровые уравнения с высоким коэффициентом корреляции, связывающие анальгетическую активность ранее известных соединений с их расчетными квантово-химическими характеристиками (заряды на различных атомах, различные энергии молекул). На данный способ отбора анальгетических веществ получен патент на изобретение.

Новизна исследований подтверждена также двумя патентами и одним положительным решением о выдаче патента на изобретение, описывающими биологическую активность наиболее эффективных соединений.

Первое и второе положения, выносимые на защиту, обоснованы результатами синтеза и установления структуры производных N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3*H*)-онов. Данные исследования стали основой для первого вывода диссертации.

Третье положение, выносимое на защиту, обосновано результатами анализа данных биологических испытаний синтезированных автором

соединений, что послужило основой для второго и четвертого выводов и первой рекомендации.

Четвертое положение, выносимое автором на защиту, обосновано результатами расчетов квантово-химических параметров известных ранее соединений и составления многопараметровых корреляционных уравнений, связывающих анальгетическую активность с рассчитанными характеристиками. Данные исследования стали основой для третьего вывода и второй рекомендации.

Пятое положение, выносимое на защиту, обосновано результатами исследований, направленных на усовершенствование метода синтеза и разработку лабораторного регламента получения амида N-аллилантраниловой кислоты, что послужило основой для пятого вывода диссертации и третьей рекомендации автора.

Достоверность результатов диссертации не вызывает сомнений, поскольку структура синтезированных соединений подтверждена комплексом современных методов анализа, а данные биологических испытаний статистически обработаны.

3. Значимость результатов диссертации для науки и практики.

Автором синтезированы вещества, представляющие интерес для дальнейших исследований: аллиламиды N-(3-нитробензоил)-, N-(4-нитробензоил)- и N-(4-метилбензоил)-5-иодантраниловых кислот, проявляющие высокую анальгетическую активность, бензиламид и диметиламид N-(2-фураноил)-5-иодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-иодантраниловых кислот, проявляющие высокую противовоспалительную активность, а также адамантиламид N-(2-фураноил)-5-иодантраниловой кислоты, проявляющий высокую гипогликемическую активность. Ряд из них передан для углубленных исследований в ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Там же внедрена разработанная автором новая методика синтеза 2-замещенных 3-аминохиназолин-4(3H)-онов.

Корреляционная связь «структура-анальгетическая активность» позволяет прогнозировать активность новых соединений и используется для направленного синтеза в том же университете (ФГБОУ ВПО ПГНИУ).

Разработанный лабораторный регламент позволяет получать субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты, отвечающую требованиям ФСП, что подтверждено актами апробации в ЗАО «Медисорб» и филиале ФГУП «НПО Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед».

4. Оценка содержания диссертации

Диссертация Курбатова Е.Р. состоит из введения, пяти глав, выводов, рекомендаций, списка литературы. Изложена на 241 странице, список литературы включает 298 библиографических названий. Кроме того имеется приложение с актами внедрения и апробаций на 8 страницах.

По теме диссертации опубликовано 39 работ, в том числе 14 статей в журналах перечня ВАК, 3 патента и одно положительное решение о выдаче патента на изобретение.

Содержание автореферата полностью соответствует диссертации, отражает ее основные положения и выводы. Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно п.1.

К диссертации имеются ряд замечаний и вопросов:

1. Стиль изложения страдает некоторой небрежностью утверждений, что бросается в глаза с первых страниц диссертации. Например, второй образец актуальности начинается с ничем не обоснованного утверждения: «В последние годы приоритет отдается исследованию веществ, близких по структуре к природным». А цель исследования предполагает «совершенствование известных ... методик синтеза неизвестных соединений...». Как это может быть?
2. В теме диссертации и в подглаве 2.1. говорится о синтезе галоген(Н)антраниловых кислот, однако описаны только галогенантраниловые кислоты.
3. На стр. 84, а также в автореферате приведен механизм реакции образования N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот. Однако автор никаких экспериментов по этому поводу не проводил. Если это литературные данные, то зачем этот механизм надо было проводить и где ссылка?
4. На стр. 130 приведена табл. 11, где активность метамизола-натрия практически не отличается от контроля (хотя достоверность от контроля указана $p \leq 0,05$), для диклофенака не указан доверительный интервал. Для

торможения «уксусных корчей» вообще непонятно как проводилась статистическая обработка. При этом утверждается, что синтезированные соединения превосходят аналоги, однако никаких статистических данных по сравнению групп не приведено. Данные приведены в недопустимом виде, например, $29,6 \pm 2$, 87. Аналогичные замечания можно привести ко всем таблицам по биологической активности.

5. В конце диссертации автор проводит расчет квантово-химических параметров молекул и установление взаимосвязи с анальгетической активностью для соединений, синтезированных ранее сотрудниками кафедры. Зачем это делалось? Не правильнее ли было данные расчеты выполнить вначале собственных исследований и попытаться вести направленный синтез анальгетических веществ?

6. На стр. 25 автореферата автор пишет, что «предполагаемая последовательность действий и операций над химическими соединениями и лабораторными животными, наряду с расчетными формулами ... позволяет прогнозировать уровень анальгетической активности новых соединений». Однако кроме использования расчетных формул ни в диссертации, ни в автореферате никакая другая «последовательность действий и операций над химическими соединениями и лабораторными животными» не предлагается.

7. Последняя глава диссертации называется «Характеристика амида N-аллилантраниловой кислоты ...». Однако данное соединение не входит в тему исследований автора. Фактически в главе приведена не характеристика, а разработка лабораторного регламента, к которому тоже есть вопросы. Например, в таблице соотношения реагентов на стр. 181 увеличение количества бромистого аллила с 1,1 моля до 1,2 моля приводит к увеличению выхода продукта на 11 %. Где результаты увеличения количества бромистого аллила до 1,3, 1,4, 1,6 моля и т.д.? Откуда после стадии ТП.3 бромистый аллил идет на рекуперацию, ведь фильтрат появляется только на стадии ТП.4?

8. Какое положение, выносимое на защиту, и какой вывод или рекомендацию автор считает наиболее соответствующим уровню докторской диссертации?

5. Заключение

Несмотря на вышесказанные замечания и вопросы, с учетом мнения коллектива ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, рекомендовавшего диссертацию к защите, и мнения диссертационного совета, принявшего ее к защите, считаю, что по

совокупности полученных результатов диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича на тему «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3*H*)-онов», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена научная проблема поиска биологически активных производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3*H*)-онов, имеющая важное социально-экономическое значение.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Зав. кафедрой фармацевтической химии

с курсами аналитической и токсикологической

химии государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего профессионального образования

«Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

профессор, д.фарм.н.

Халиуллин Феркат Адельзянович

Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3

Телефон рабочий: 8(347)-271-23-16

e-mail: farmchem_ufa@mail.ru