

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии фармацевтического факультета Сливкина Алексея Ивановича 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, хиначолин-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.** Антраниловая кислота и её производные широко распространены в природе, проявляя широкий спектр фармакологической активности, в связи с чем, нашли применение в медицинской практике. Целенаправленный синтез малотоксичных веществ, обладающих высокой противовоспалительной, анальгетической активностью и малой токсичностью является актуальным, т.к. нестероидные противовоспалительные средства, применяемые в медицинской практике, проявляют большое количество побочных эффектов, особенно на желудочно-кишечный тракт. В органическом синтезе производные антраниловой кислоты используются как источники получения гетероциклических соединений, среди которых обнаружены вещества с различными видами активности. Актуально и исследование количественной зависимости биологического действия от структуры, т.к. использование расчетных методов позволяет значительно снизить материальные и временные издержки на создание новых высокоэффективных лекарственных средств.

**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 2006г.

**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 п. 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.

В первой главе приводится обзор литературы и обоснование рассмотрения производных антралиловой кислоты, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов. Автором подробно проанализированы данные по методам синтеза, свойствам, биологической активности указанных соединений, рассмотрена возможность установления качественных и количественных соотношений «структура – активность» в рядах производных N-замещенных галоген(Н)антралиловых кислот.

Вторая глава посвящена синтезу и изучению свойств N-ацил-5-галоген(Н)антралиловых кислот, их амидов, эфиров и гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов. Диссертантом разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антралиловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3Н)-онов.

В третьей главе приведены результаты биологических исследований синтезированных соединений. Автором изучены анальгетическая, противовоспалительная, гипогликемическая, противомикробная и противогрибковая активности.

В четвертой главе представлены результаты изучения зависимости анальгетического действия от структуры соединений, а также исследованию связи с квантово-механическими параметрами.

Пятая глава содержит данные о разработке лабораторного регламента, оптимизации методики синтеза и физико-химических характеристиках амида N-аллилантраниловой кислоты, перспективного вещества для внедрения в медицинскую практику.

**Научная новизна работы.** 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 <sup>1</sup>H-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии. Выявлены вещества, обладающие высокой противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активностью, при низкой токсичности. Проведен качественный анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений в сравнении с лекарственными препаратами и установлены закономерности зависимости биологической активности от характера заместителей и структурных особенностей молекулы. Установлены количественные соотношения «структура – анальгетическая активность» (АА) с параметрами квантово-механических расчетов (заряды на атомах кислорода и углерода карбонильной группы и атомах азота и водорода антраноильного фрагмента, полная тепловая энергия молекулы, энергия Хартри-Фока). С использованием квантово-химических параметров составлены и выбраны многопараметровые уравнения с высоким коэффициентом корреляции, 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.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.** Степень обоснованности и достоверности научных результатов подтверждены 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. Научные положения и выводы, сформулированные в работе Курбатова Е.Р., обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

**Практическая значимость работы.** В процессе работы синтезировано 213 соединений, не описанных ранее в литературе. На основе скрининга проведены экспериментальные исследования веществ на различные виды активности и 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 анальгетической активности от структуры соединений и отдельных фрагментов молекул, а также исследована взаимосвязь с квантово-химическими параметрами, что позволило обосновать пути направленного синтеза высокоэффективных соединений с анальгетическим действием. Разработан лабораторный регламент, который способствует в дальнейшем получении субстанции промышленного производства. Результаты научных исследований используются на кафедре органической химии аспирантами Пермского государственного национального

исследовательского университета (ПГНИУ) для получения новых соединений; для прогнозирования уровня анальгетической активности новых веществ в научно-исследовательской работе кафедры зоологии и экологии позвоночных ПГНИУ; в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ; модифицированные методики синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, приведенные в лабораторном регламенте, позволили получить 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»» и 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, из них 14 - в изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Содержание автореферата отражает содержание диссертационной работы; выводы, сформулированные в диссертации и автореферате, совпадают.

**Замечания по оформлению и содержанию работы.** В целом, работа выполнена на высоком научном уровне, представленные материалы изложены последовательно и логично, согласуются с выводами. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, подтверждены статистически, достоверны и не вызывают сомнения. Основные экспериментальные исследования проведены автором или при его непосредственном участии.

Однако, оценивая диссертационную работу положительно, возникает ряд вопросов и замечаний к содержанию и оформлению работы:

1. С какой целью были получены натриевые соли N-ацил-5-галогенантраниловых кислот?

2. На странице 86 не удачно построено предложение по описанию спектров ПМР (повторение «В области 9,87 – 13,37 м.д. прописываются сигналы протона аминокруппы N-ацильного фрагмента, при 8,07 – 9,51 – сигналы протона аминокруппы амидного фрагмента»)

3. В чем заключается принципиально новый подход автора к синтезу аминохиназолонов? Какие преимущества перед уже существующими?

4. В чем отличие доказательства структуры аминохиназолонов и бензотриазепинов?

5. Какие предполагаемые механизмы противовоспалительного действия?

6. При рассмотрении обзора литературы в ряде формул не отражены заместители (R). Имеются опечатки в тексте.

**Заключение.** Таким образом, 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, хиначолин-4(3Н)-онов», является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи по созданию и исследованию новых лекарственных средств путем: поиска новых биологически активных соединений с различными видами активностей; экспериментального исследования качественной и теоретического поиска количественной зависимости «структура - активность», позволяющей вести целенаправленный синтез новых отечественных лекарственных препаратов. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г., предъявляемым к

докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Оппонент:

**Сливкин Алексей Иванович**

Доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Воронежский государственный университет»  
Министерства образования и науки Российской Федерации

394006, Россия, г. Воронеж, Университетская площадь, 1

Телефоны: +7 (473) 228-11-60 (3500); +7 (473) 253-04-28

Электронная почта: [deanery@pharm.vsu.ru](mailto:deanery@pharm.vsu.ru)