

Утверждаю

Директор Пятигорского
медико-фармацевтического института –
филиала ~~Федерального научного центра~~ ФНЦМУ МЗ РФ
д.м.н. В.И. Аджиев

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Курбатова Евгения Раисовича «Экспериментальные и теоретические исследования поиска новых биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антралиловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов», представленной 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 выполненной работы

Одной из задач фармацевтической химии является изучение связи «структура – активность» и осуществление на этой основе целенаправленного синтеза соединений, обладающих высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью. Подобные исследования среди производных антралиловой кислоты и полученных на ее основе гетероциклических соединений, имеют важное значение, так как среди них обнаружены вещества, обладающие широким спектром фармакологического действия при малой токсичности и нашедшие применение в медицинской практике. Актуальность задач по выявлению количественных соотношений между биологической активностью и структурой молекулы не вызывает сомнения, т.к. использование расчетных методов на начальных этапах поиска биологически активных веществ позволяет значительно ускорить и удешевить процесс создания новых лекарственных препаратов отечественного производства. Следует отметить социальную значимость работы

для здравоохранения и ее соответствие задачам инвестиционной политики развития фармацевтической промышленности по расширению номенклатуры отечественных препаратов. В стратегии развития фармацевтической отрасли большое внимание уделяется созданию новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Связь с планом соответствующих отраслей науки

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 заявленной научной специальности

Научное положение диссертации соответствует формуле специальности 14.04.02. – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенных исследований соответствуют области исследований специальности, а именно пункту 1 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Научная новизна исследования и полученных результатов

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, структура которых установлена на основании ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии.

Предложен новый подход к синтезу 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиназолин-4(3Н)-онов, заключающийся в нагревании до температуры плавления и выдерживании в течение 1-2 мин гидразидов N-ацил галоген(Н)антралиловых кислот, а так же разработана методика получения амида 5-йодантралиловой кислоты йодирования амида антралиловой кислоты. Усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантралиловой кислоты как перспективного соединения для внедрения в медицинскую практику. В результате фармакологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической активностью в сочетании с низкой токсичностью. Проведен качественный анализ результатов

исследования биологической активности синтезированных соединений в сравнении с лекарственными препаратами и выявлены закономерности взаимосвязи структура-биологическая активность в ряду полученных веществ.

Впервые установлены количественные соотношения «структура – анальгетическая активность» (АА) с использованием таких квантово-химических параметров, как заряды на атомах кислорода и углерода карбонильной группы, атомах азота и водорода антраноильного фрагмента, а также полная тепловая энергия молекулы и энергия Хартри-Фока. Выбраны многопараметровые уравнения с высоким коэффициентом корреляции, позволяющие прогнозировать уровень активности по структуре вещества, что подтверждено на ряде соединений. На способ отбора веществ с анальгетической активностью получен патент на изобретение № 2504771. Разработан лабораторный регламент синтеза на субстанцию амида N-аллилантраниловой кислоты, обладающего противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью при малой токсичности.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов, положений и выводов диссертации

Анализ диссертационной работы показывает, что все разделы выполнены на достаточно высоком научном уровне, подтверждены экспериментальными материалами. Научные положения, выводы, рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются достаточно обоснованными и достоверными. В работе использованы современные методы синтеза и исследования структуры веществ (ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии и хроматомасс-спектрометрии).

В целом диссертантом выполнен большой объем теоретических и экспериментальных исследований. Диссертационная работа изложена на 241 странице машинописного текста, иллюстрирована 44 таблицами, содержит приложение и список литературы, включающий 298 источников, в том числе зарубежных. В приложении к диссертации представлен лабораторный регламент на синтез субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты; акты внедрения и апробации результатов диссертационных исследований, подтверждающие

практическую значимость работы. Основные экспериментальные исследования проведены автором или при его непосредственном участии.

Результаты и основные положения диссертационной работы достаточно полно доложены на Международных конференциях и конгрессах, Российских конференциях с международным участием и межвузовских научно-практических конференциях.

По теме диссертации опубликовано 39 научных работ, в том числе 14 в изданиях, рекомендованных ВАК. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями и его содержание соответствует основным положениям работы.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Автором осуществлен синтез 213 соединений, ранее не описанных в литературе, что вносит определенный вклад в химию биологически активных веществ, а именно, производных N-ацил-5-бром(И,Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хипазолин-4(3Н)-онов. Проведены фармакологические исследования с целью выявления противовоспалительной активности (47 соединений), анальгетической (18), антимикробной (135), гипогликемической (26) и противогрибковой (9). В результате скрининга выявлены вещества с анальгетической активностью (АА), высокой противовоспалительной активностью (ПВА) и гипогликемической активностью в сочетании с низкой токсичностью. Проведенные испытания показали перспективность поиска новых биологически активных веществ в рядах амидов и N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, а также 3,1-бензоксазин-4-онов. Соединения, проявившие выраженную анальгетическую (аллиламид N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, аллиламид N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и аллиламид N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты), противовоспалительную (бензиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, диметиламид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты), гипогликемическую (адамантиламид

N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты) активности представляют интерес для дальнейшего их изучения с целью создания на их основе лекарственных средств и последующего внедрения в медицинскую практику. Установлена зависимость АА от структуры соединений и отдельных фрагментов молекул, а также выявлена взаимосвязь с квантово-химическими параметрами. Количественные соотношения «структура – анальгетическое действие» позволили обосновать пути дальнейшего направленного синтеза высокоэффективных соединений с анальгетической активностью. Разработан лабораторный регламент получения субстанции в условиях промышленного производства. Теоретические положения и результаты экспериментальных исследований внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической химии ФОО ГБОУ ВПО ПГФА; используются на кафедре органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) для получения новых соединений; в научно-исследовательской работе кафедры зоологии и экологии позвоночных ПГНИУ; в научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ; качество субстанции амида N-аллилантраниловой кислоты, полученного по методикам, приведенным в лабораторном регламенте, подтверждено актами апробации из лаборатории физико-химических методов анализа ЗАО «Медисорб» и лаборатории филиала ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России «Пермское НПО «Биомед»».

Следует подчеркнуть, что в ходе выполнения ее автор проявил себя как квалифицированный специалист в области медицинской химии, фармацевтической науки и практики.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. Чем объясняется образование разных продуктов (схема 9) при осуществлении реакции 3,1,бензоксазин-4-она с гидразингидратом в среде абсолютного и 95%-го этанола?
2. На стр.108 описаны разные пути синтеза производного аминохинолона (вещество 19ж), однако не указаны преимущества каждого из них, а также выход целевого продукта.

3. Чем обусловлен выбор препаратов сравнения и почему диклофенак натрия брали в дозе 10 мг/кг, а исследуемые вещества и натриевую соль мекенамовой кислоты в дозе 50 мг/кг?

4. Может ли автор предположительно объяснить возможный механизм гипогликемической активности?

5. В ряде структур, представленных в обзоре литературы, не указываются значения заместителей (R) стр. 33, 36, 37, 39, 40, 41, 46, 48, 51, 52. Имеются опечатки и неудачные выражения.

Высказанные замечания не принципиальны и не снижают значимости и достоинства диссертационной работы.

Заключение. Диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича «Экспериментальные и теоретические исследования поиска новых биологически активных соединений в рядах производных галоген (H) антралиловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3H)-онов», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), представляет собой завершённую научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой решена проблема фармации – целенаправленный синтез новых отечественных лекарственных средств по средствам поиска новых биологически активных соединений с различными видами активностей; экспериментального исследования качественной и теоретического поиска количественной зависимости «структура - активность». По актуальности избранной темы, научной новизне исследований и полученных результатов, их практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013г., предъявляемым к докторским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Утверждаю

Директор Пятигорского
медико-фармацевтического института –
филиала ~~Федерального государственного~~ ~~научного~~ ~~учебного~~ ~~научно-образовательного~~ ~~учреждения~~ ~~Министерства~~ ~~здравоохранения~~ ~~Российской~~ ~~Федерации~~ ~~МЗ~~ ~~РФ~~
д.м.н. В.И.Аджиенко

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы 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», представленной 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 выполненной работы

Одной из задач фармацевтической химии является изучение связи «структура – активность» и осуществление на этой основе целенаправленного синтеза соединений, обладающих высокой фармакологической активностью и низкой токсичностью. Подобные исследования среди производных антраниловой кислоты и полученных на ее основе гетероциклических соединений, имеют важное значение, так как среди них обнаружены вещества, обладающие широким спектром фармакологического действия при малой токсичности и нашедшие применение в медицинской практике. Актуальность задач по выявлению количественных соотношений между биологической активностью и структурой молекулы не вызывает сомнения, т.к. использование расчетных методов на начальных этапах поиска биологически активных веществ позволяет значительно ускорить и удешевить процесс создания новых лекарственных препаратов отечественного производства. Следует отметить социальную значимость работы