

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, доцента Клен Елены Эдмундовны по диссертации Рогачёва Сергея Николаевича на тему: «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

1. Актуальность выполненного исследования

Создание малотоксичных и высокоэффективных лекарственных средств на основе целенаправленного синтеза биологически активных соединений, в том числе на основе пиррол-2,3-дионов, является одной из актуальных задач отечественной фармации, поскольку среди 1,4,5-тризамещенных пиррол-2,3-дионов обнаружены вещества с высокой нотропной, анальгетической, противовоспалительной, противомикробной и гипогликемической активностью.

Представленная на отзыв диссертационная работа посвящена разработке методов синтеза новых 5-арил-4-ацил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]- и 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-3-пирролин-2-онов на основе трехкомпонентной реакции эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и соответствующего амина, изучению их биологической активности и выявлению некоторых закономерностей зависимости биологической активности от характера заместителей.

Тема работы является, несомненно, актуальной, поскольку данные о синтезе 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, содержащих в 1 положении гетероцикла 2-(2-гидроксиэтокси)этильный, 2-(2-гидроксиэтиламино)этильный и 3-(2-гидроксиэтиламино)пропильный заместители, и их биологической активности в литературе отсутствуют.

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

В соответствии с поставленной целью и задачами диссертантом проведено исследование трехкомпонентной реакции метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот со смесью ароматического альдегида и 2-(2-аминоэтокси)этанола. На основании полученных данных разработаны ме-

тодология синтеза ранее неизвестных 4,5-дизамещенных 3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов, позволяющая получать их с хорошими выходами.

В рамках диссертационной работы была сформирована библиотека 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов и синтезировано 114 новых соединений.

Проведены фармакологические исследования 109 синтезированных соединений на антибактериальную, противогрибковую, антигипоксическую, анальгетическую и гипогликемическую активности.

Диссертационная работа выполнена с использованием современных спектральных методов анализа (ИК-м ЯМР¹H-спектроскопия, масс-спектрометрия), а также методов исследования фармакологической и противомикробной активности. Установление структуры синтезированных соединений осуществляли с помощью ИК-спектроскопии (ИК-микроскоп IN10 TERMO SCIENTIFIC), ЯМР-спектроскопии (спектрометр Bruker 500 с рабочей частотой 500,13 МГц, Фурье-спектрометр ЯМР BS-567A с рабочей частотой 100 МГц), масс-спектрометрии (масс-спектрометр Finnigan MAT INCOS-50 7890A/5975C), элементного анализа (Perkin Elmer 2400).

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных и количеству материала, современных методах исследования и статистической обработке данных фармакологических экспериментов.

3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается адекватностью и обоснованностью выбора методов исследования, грамотным планированием исследований, большим экспериментальным материалом и табличными данными, проведенной статистической обработкой результатов фармакологических экспериментов.

Теоретические и практические положения логически вытекают из экспериментальных данных. Заключительные выводы диссертации доказательны, обоснованы и достоверны.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

Автором разработана препаративная методика синтеза ранее неизвестных 4,5-дизамещенных-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-, 1-

[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]- и 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-3-пирролин-2-онов, которая проста по выполнению и позволяет синтезировать соединения с заданной комбинацией заместителей.

В результате фармакологического скрининга 109 синтезированных соединений на различные виды биологической активности выявлены два малотоксичных соединения с высокой антигипоксической активностью (4-бензоил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-5-фенил-3-пирролин-2-он и 4-бензоил-5-(3-бромфенил)-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-он), которые перспективны для дальнейших углубленных исследований.

Результаты диссертационных исследований внедрены в научно-исследовательскую работу кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (акт внедрения от 22.01.2015), а также в научно-исследовательскую работу кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (акт внедрения от 15.09.2017 г.).

Полученные автором результаты целесообразно использовать в работе профильных кафедр высших учебных заведений, а также в научно-исследовательских центрах, занимающихся созданием новых лекарственных средств.

5. Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 128 отечественных и зарубежных источников, приложения. Работа иллюстрирована 118 схемами, 34 таблицами, 2 рисунками.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования, отмечена новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, методология и методы исследования, а также изложены положения, выносимые на защиту.

В первой главе обобщены и систематизированы данные отечественной и зарубежной литературы по способам синтеза, химическим превращениям и биологической активности тетрагидропиррол-2,3-дионов и их производных.

Вторая глава посвящена синтезу 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов. В этой главе автор приводит синтез:

- исходных метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот;
- 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов;
- 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов;
- 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов.

Приведены данные по установлению строения и свойств синтезированных соединений.

Третья глава содержит общие методики синтеза метиловых эфиров ацилпировиноградных кислот, 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-ароил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(циннамоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-4-(фуран-2-карбонил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-ацетил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]-4-(4-хлорбензоил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-4-ацил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-ононов, а также сведения о приборах, с помощью которых устанавливалась их структура.

Результаты фармакологических исследований синтезированных соединений на антибактериальную, противогрибковую, анальгетическую, антигипоксическую и гипогликемическую активности, а также острую токсичность обсуждаются в *четвертой главе*.

В Приложения включены два акта внедрения.

По теме диссертации опубликовано 9 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Данные диссертации используются в научно-исследовательской работе кафедры органической химии ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», а также в научно-исследовательской работе кафедры общей и биоорганической химии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России.

В целом, несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы Рогачёва С.Н., возникли следующие вопросы и замечания:

1. В чем преимущества разработанной Вами методики получения 4,5-дизамещенных 3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов по сравнению с литературными?

2. Почему сигналы протонов $\text{CH}=\text{CH}$ группы 4-циннамоил-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов IX интерпретируются Вами как квадруплет? Кроме того, при описании ЯМР ^1H -спектров синтезированных соединений в соответствующих таблицах не приведены константы спин-спинового взаимодействия, а указаны только центры мультиплетов, например, для сигналов протонов метиленовой NCH_2 группы в положении 1 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов (соединения III-XIII).
3. Почему для определения гипогликемической активности Вами выбраны 4-замещенные 1-[2-(2-гидроксиэтиламино)этил]- и 1-[3-(2-гидроксиэтиламино)пропил]-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны, содержащие в 5 положении 2-метоксифенильный и 4-гидроксифенильный заместители, а в случае с 2-(2-гидроксиэтокси)этилпроизводных - 3-нитрофенильный и 4-хлорфенильный? Кроме того, в таблицах 32 и 33 с данными по гипогликемической активности синтезированных соединений не приведены доверительные интервалы.
4. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности. Например, стр. 8, 17, 139, 141 и др. В главе 1 в тексте не приводятся ссылки на схемы реакций, что затрудняет восприятие материала. Некоторые ссылки в тексте работы не соответствуют списку литературы, например, на стр. 138 вместо ссылки [125] должна быть указана ссылка [124]. К рисункам 1 и 2 отсутствуют поясняющие надписи. В таблицах 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 и др. со спектральными характеристиками синтезированных соединений при отсутствии сигнала в ЯМР-спектре не приведен прочерк и не указано на каком приборе снимался спектр.

Данные замечания не касаются существа выполненных исследований, не снижают научную и практическую ценность диссертации и не уменьшают общего положительного впечатления от выполненной автором большой и актуальной работы.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации и, также, как и диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича, полностью соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия по пункту 1 - исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

**7. Заключение о соответствии диссертации критериям
«Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича на тему: «Синтез и биологическая активность 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов и их азотистых аналогов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение одной из задач фармацевтической химии по созданию новых биологически активных 4-ацил-5-арил-3-гидрокси-1-[2-(2-гидроксиэтокси)этил]-3-пирролин-2-онов, имеющей важное значение для развития фармации.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Рогачёва Сергея Николаевича соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармацевтической химии
с курсами аналитической и токсикологической химии
федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский
государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
Телефон: раб. (347)2749552; моб.: 89191591308
e-mail: klen_elena@yahoo.com
доктор фармацевтических наук,
доцент,
14.04.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия

W

Клен Елена Эдмундовна

« 1 » декабря 2017г

