

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)



Профессора Попова ул., д.14, лит. А
Санкт-Петербург, 197376
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007
ИНН 7813045875, КПП 781301001

12.10.2018 № 28-1882

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный
химико-фармацевтический университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук,
профессор



Наркевич И.А.

« _____ » октября 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной работы Федотова Андрея Юрьевича на тему: «СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

1. Актуальность темы.

Как показано в работе автора, химия гетероциклических соединений является приоритетной в области получения новых лекарственных средств и фундаментальной органической химии. Среди получения гетероциклических соединений, предложенная реакция в 1893 году Пьетро Биджинелли, конденсация мочевины, ароматического альдегида и этилацетоацетата привела к получению различных производных тетрагидропиримидина. Согласно литературным данным, как утверждает автор, среди производных тетрагидропиримидина обнаружены вещества, обладающие

антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, противовирусной, противотуберкулезной, противораковой, антигипертензивной активностью, а также найдены блокаторы кальциевых каналов.

Продолжая поиск в ряду тетрагидропиримидинов по методу Биджинелли и принимая во внимание интерес к подобным соединениям, как со стороны органической химии, так и их биологической активности, автором была поставлена цель получения и исследования биологической активности тетрагидропиримидинов, содержащих в своем составе амидную группу. Для этого были использованы в качестве β -дикарбонильного реагента N-арилацетоацетамиды и натрия диэтилоксалилацетат, ароматические альдегиды, а также исследовано применение N-метилмочевины и дициандиамида вместо мочевины. Для перспективного вещества сделана попытка, разработать стандартный образец, методики его качественного и количественного определения.

Исходя из вышеизложенного, тема исследований соискателя является перспективной, актуальной и направлена на новые вехи в органической химии и на расширение ассортимента отечественных лекарственных средств.

2. Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, п. 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», п. 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

3. Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Автором установлено, что в результате реакции Биджинелли взаимодействие замещенных ацетоацетанилидов, со смесью ароматических

альдегидов и мочевины (N-метилмочевины) приводит к N,6-диарил-4-метил(3,4-диметил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидам.

При использовании дициандиамида, как аналога мочевины при конденсации, конечным продуктом являются N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, замена мочевины в реакции на производные гуанидина приводят к образованию 2-метил-4-оксо-N,N',6-трифенил-2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов. Использование натрия диэтилоксалилацетата как β -дикарбонильного компонента в реакции Биджинелли приводит к диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатам.

На основании ИК, ЯМР ^1H , масс-спектров и рентгеноструктурного анализа установлена структура полученных соединений, которая не вызывает сомнения.

Проведен фармакологический скрининг синтезированных соединений на наличие антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической активности и острой токсичности.

Разработаны методики оценки качества для наиболее перспективного, с фармакологической точки зрения, соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид с использованием современных инструментальных методов.

4. Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов подтверждена использованием для решения задач эксперимента, классических и усовершенствованных методик синтеза и анализа, современных физико-химических методов подтверждения структуры и анализа полученных соединений. Для проведения фармакологического скрининга использовались стандартные утвержденные методики.

Материалы исследований доложены в виде тезисов и обсуждены на 1-ой международной интернет-конференции молодых ученых и студентов «Современные достижения медицинской и фармацевтической науки», Запорожье 2012 г., в сборнике материалов Всероссийской конференции с международным участием «Современные проблемы химической науки и образования», Чебоксары 2012 г. и в сборнике научных трудов Пятигорской государственной фармацевтической академии, Пятигорск 2012 г.

Научные положения и выводы, сформулированные в работе Федотова А.Ю., обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

По теме диссертационной работы опубликовано 7 статей (из них 6 в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, Минобрнауки РФ и входящих в базу цитирования SCOPUS), 1 патент РФ, 3 тезисов.

5. Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений.

Диссертационная работа Федотова А.Ю. общим объемом 112 страниц компьютерного набора состоит из введения, 6 глав, заключения, библиографического списка, включающего 110 наименований работ, в том числе 26 отечественных и 84 зарубежных авторов. Работа содержит 21 таблицу, 18 рисунков, 48 схем и 1 приложение.

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 литературного обзора приводятся обобщенные литературные данные по способам синтеза, химическим свойствам и биологической активности производных тетрагидропиримидина полученных, реакцией Биджинелли.

Вторая глава работы посвящена методам и объектам исследования, в ней приведены физико-химические и биологические методы и условия их использования для синтезированных N,6-диарил-4-метил(3,4-диметил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

В главе 3 представлены результаты собственных исследований по методам синтеза производных тетрагидропиримидина.

Глава 4 является экспериментальной, в которой приведены методики получения N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов.

Глава 5 является одной из наиболее интересных. В ней представлены результаты фармакологического скрининга полученных соединений на наличие антибактериальной, противогрибковой, противовоспалительной, анальгетической активности и острой токсичности. В результате биологических испытаний 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-

1,2,3,6-тетрагидро-пиримидин-5-карбоксамид предложен автором для расширенных фармакологических испытаний.

В главе 6 представлены результаты норм качества для 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид

Заключение отражает основные результаты исследования и полностью соответствует поставленным задачам.

Автореферат не всегда соответствует тексту диссертации, видимо это оплошность, при переписывание его.

6. Значимость полученных результатов для науки и практики.

Разработанные автором методы синтеза N,6-диарил-4-метил(3,4-диметил)-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов позволяют получать производные 5-карбоксамидов с заданной структурой, что может расширить познания в фундаментальной органической химии и привести к получению новых фармацевтических субстанций, обладающих разной фармакологической активностью.

В процессе исследования синтезировано 54 соединения, 43 из которых не описаны ранее. Из полученных соединений 42 были изучены на антибактериальную, 22 – на противогрибковую, 5 – на противовоспалительную, 1 – наиболее перспективное соединение исследовано на анальгетическую активность и острую токсичность. Разработаны нормы качества для наиболее перспективного соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (IIe). Получен патент 2649141 Рос. Федерация. 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид, проявляющий противогрибковое действие в отношении штамма *Candida albicans*.

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 18.01.2018г.).

Таким образом, научно-практическая значимость выполненного диссертационного исследования не вызывает сомнений.

7. Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Материалы диссертации, внедренные в лекционный и практический курс подготовки студентов по специальности «Фармация» и аспирантов по

специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» и в научно-исследовательскую работу кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России (акт внедрения от 18.01.2018г.), могут быть использованы при подготовке фармацевтических кадров профильными ВУЗаами России.

8. Личный вклад автора в проведенное исследование.

Автором и руководителем выбрана актуальная тема исследований, проанализирован значительный список литературы – 110 источников, в том числе 84 принадлежит иностранным авторам. Следует отметить, что в списке приведенной в диссертации литературы нет ссылок старше 15 лет. Все этапы исследовательской работы по синтезу и обработке полученных данных проведены в результате совместных исследований с соавторами, как и научные публикации.

Оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует задать некоторые вопросы и сделать замечания по ее содержанию и оформлению.

- Почему для индивидуальности и чистоты синтезированных веществ не использован метод ТСХ?
- Спектроскопия ЯМР ^{13}C , использовалась только для одного соединения (Пе). Может не стоило этот метод заявлять разделе методология и методы исследования.
- Почему в методе УФ спектрометрии для количественного определения соединения (Пе) использованы в расчетных формулах не современные обозначения оптической плотности (A), удельного показателя поглощения и толщина кюветы (v), как рекомендовано ГФ XIII? Следовало заменить калибровочный график в этом методе на градуировочный. На наш взгляд, для этого метода не очень удачно выбрана длина волны (228 н. м.).
- Противомикробную активность исследуемых продуктов сравнивали с эталонами (наверно с препаратами сравнения): диоксидин и хлорамина Б, почему они? Фармакологический комитет рекомендует другие.
- Не очень понятна нумерация в схеме 1 реферата. Почему нет номера у конечных соединений?
- Структуру таутомеров соединений N, 6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидро-пиримидин-5-карбоксамиды (I а-т) Вы доказываете физико-химическими методами. Почему Вы не пробовали это доказать методами модельных соединений (алкилирование разными реагентами)?
- Не очень понятен механизм получения 2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов, следуя из схемы 3.5 диэтиловый эфир щавелевоуксусной кислоты в среде уксусной кислоты вступает в реакцию не в анионной форме, а в дикарбонильной. На наш взгляд образование в схеме продукта В сомнительно.

- Заместители в ароматических альдегидах в реакции получения диэтил 6-арил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-4,5-дикарбоксилатов, на наш взгляд, выбраны архаично, поэтому не всегда можно проследить влияние их на выход и биологическую активность синтезированных автором соединений.
 - Почему соединения (Ии, Ик, Пе, Шж, Шд.) представлены для испытаний на противовоспалительную активность. Многие из них не проходили мониторинг на другие виды активности (таблица 1 и 3).
 - Почему соединение Шж не выбрано альтернативным соединению П е и класс опасности последнего выбран по какой классификации?
 - Данные элементного анализа соответствуют вычисленным значениям, где они в диссертации?
 - Мы не увидели в работе «связи структура активность с биологическим действием» синтезированных соединений, но это заявлено в работе.
 - В работе и реферате встречаются неудачные фразы и огрехи, в русском языке.
 - Настораживает участие такого количества исполнителей данной работы. Напрашивается вопрос, какая часть работы сделана диссертантом. Почему, такая интересная работа не докладывалась на конференциях с 2012 года?
- Заданные вопросы и замечания свидетельствуют об интересном исследовании проведенном автором, что дает право на положительную оценку диссертационной работы.

9. Заключение.

Диссертационная работа Федотова Андрея Юрьевича на тему: «СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой, в рамках поставленных задач, научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, содержится решение задач в области органической и фармацевтической химии.

По актуальности, научной новизне, научно-практической значимости, достоверности полученных результатов и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Федотова Андрея Юрьевича соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с учетом изменений, внесенных в соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Федотов Андрей Юрьевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу, Федотова Андрея Юрьевича на тему: «СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ N,6-ДИАРИЛ-4-МЕТИЛ-2-ОКСО(ЦИАНОИМИНО)-1,2,3,6-ТЕТРАГИДРОПИРИМИДИН-5-КАРБОКСАМИДОВ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, обсужден и утвержден на заседании кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 2 от 10 октября 2018 г.).

Профессор кафедры фармацевтической химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

доктор фармацевтических наук, профессор
(15.00.02 фармацевтическая химия,
фармакогнозия)



Владимир Николаевич Ку克林

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-
фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
Телефон рабочий: +7 (812) 499-39-00 доб. 4080., rectorat.main@pharminnotech.com,
<http://spsru.ru/>

10.10.2018 г.

Подпись руки Кулина В. Н.
удостоверяю 10.10.2018
Начальник отдела документации Павлов И.В.
ФГБОУ ВО СПбФУ Минздрава России