

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 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

1. *Актуальность выполненного исследования*

Создание новых фармацевтических субстанций на основе целенаправленного синтеза биологически активных соединений является одной из актуальных задач отечественной фармации. В этом плане интерес представляют 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, которые проявляют антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную, противовирусную, противотуберкулезную, противораковую и антигипертензивную активности.

Представленная на отзыв диссертационная работа Федотова Андрея Юрьевича посвящена изучению одностадийной трехкомпонентной реакции N-арилацетоацетамидов, мочевины, ее производных и ароматических альдегидов, исследованию биологической активности синтезированных N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов и разработке методик оценки качества наиболее перспективного соединения.

Таким образом, синтез и исследование фармакологической активности N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов является актуальным.

2. *Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность*

В соответствии с поставленной целью и задачами диссертантом проведено изучение одностадийной трехкомпонентной реакции N-замещенных ацетоацетанилидов, мочевины (N-метилмочевины и дициандиамида) с ароматическими альдегидами, и синтезированы ранее не описанные соединения рядов N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, N,6-диарил-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. Автором установлено, что при использовании гуанидина и N-аминогуанидина вместо мочевины в реакции Биджинелли образуются производные 2-циклогексен-1,3-дикарбоксамидов.

Установление структуры синтезированных соединений осуществляли с помощью ИК, ЯМР ^1H , масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

В рамках диссертационной работы синтезировано 54 соединения, 43 из которых не описано в литературе. Фармакологические исследования прове-

дены для 42 синтезированных соединений на антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную, анальгетическую активности и острую токсичность. Для оценки качества наиболее перспективного соединения - 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе) разработаны методики анализа с использованием современных инструментальных методов: ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, масс-спектрометрии и ВЭЖХ.

Достоверность научных положений и выводов базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных и количеству материала, современных методах исследования (масс-спектрометрия на приборах Finnigan MAT INCOS-50 и Agilent 7890A/5975C, спектроскопия ядерного магнитного резонанса на спектрометрах Bruker 500 и Фурье-спектрометре ЯМР BS-567A, автоматический элементный анализ на приборе Perkin Elmer 2400, рентгеновская порошковая дифрактометрия на дифрактометрах Xcalibur Ruby и «XcaliburE», спектрометрия в инфракрасной области на приборе Specord M-80, спектрофотометрия в ультрафиолетовой области на спектрофотометре Shimadzu UV 1800, высокоэффективная жидкостная хроматография на приборе Shimadzu LC Prominence) и статистической обработке данных.

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

Степень обоснованности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, подтверждается достаточным объемом экспериментальных данных, применением современных спектральных и хроматографических методов исследования, проведенной статистической обработкой результатов химических и фармакологических экспериментов, и использованием в качестве теоретической базы исследований отечественных и зарубежных ученых в области синтеза производных тетрагидропиримидина.

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

Автором разработана методика синтеза ранее неизвестных N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, N,6-диарил-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, которая позволяет синтезировать соединения с заданной комбинацией заместителей.

В результате фармакологического скрининга 42 синтезированных соединений выявлено малотоксичное соединение с противогрибковой и противовоспалительной активностью - 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид (Пе), которое перспективно для дальнейших углубленных исследований. Предложены методики его стандартизации. Подлинность соединения Пе рекомендуется устанавливать ИК-спектрометрией и УФ-спектрофотометрией, определение родственных примесей и количественное определение - методом ВЭЖХ.

Полученные диссертантом результаты внедрены в учебную и научную работу кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт внедрения от 18.01.2018).

Результаты диссертационных исследований, полученных автором, рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах фармацевтического и химического профиля, а также в работе научно-исследовательских центров, занимающихся созданием новых лекарственных средств на основе тетрагидропиримидинов.

5. *Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук*

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

6. *Оценка содержания диссертации*

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения и библиографического списка, включающего 26 отечественных и 84 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками, 48 схемами и 1 приложением.

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

В первой главе приводятся данные отечественной и зарубежной литературы по методам синтеза, свойствам и биологической активности производных тетрагидропиримидина.

Во второй главе описаны объекты и методы исследования. Приведены методы физико-химического анализа и определения фармакологической активности синтезированных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований диссертанта по синтезу производных тетрагидропиримидина трехкомпонентной реакцией N-ариламидов ацетилуксусной кислоты, мочевины (N-метилмочевины и дициандиамида), аминогуанидина с ароматическими альдегидами. Для синтезированных соединений приведены физико-химические и спектральные характеристики.

Четвертая глава содержит общие методики синтеза 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.

Результаты фармакологических испытаний на антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную и анальгетическую активности приводятся в пятой главе, а также токсичности.

В шестой главе описана разработка методик оценки качества 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды. Приведены методики установления подлинности, определения родственных примесей и количественного определения субстанции.

В Приложение включен акт внедрения.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлен 1 патент РФ.

Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях международного и всероссийского уровней.

Данные диссертации используются в практической работе студентов, аспирантов кафедры общей и органической химии, а также в учебном процессе кафедры общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В целом, диссертационная работа выполнена на высоком научном уровне. При общей положительной оценке работы Федотова Андрея Юрьевича, представляется необходимым отметить некоторые замечания и задать ряд вопросов:

1. Имеется вопрос по номенклатуре синтезированных соединений. Почему Вы назвали их N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, тогда как по правилам ИЮПАК их следует называть N,4-диарил-6-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды?
2. Используемая Вами методика синтеза N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов основана на сплавлении реагентов. Почему выбран широкий температурный интервал 120-150°C? Кроме того, в экспериментальной части не указано время проведения реакции, хотя в обсуждении время приводится.
3. На стр. 47, 53, 58 и 63 приводятся спорные предположения о влиянии наличия галогенов и нитрогруппы в составе ароматического альдегида и ацетоацетанилида на выход N,6-диарил-4-метил-2-оксо(цианоимино)-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, так как разница в выходе соединений незначительна.
4. Как Вами определялась чистота синтезированных соединений? В работе не приведены хроматографические методы (например, ТСХ или ВЭЖХ) за исключением соединения IIe.
5. На рис. 6.3. приводится хроматограмма соединения IIe, где присутствует дополнительный пик со временем удерживания около 10 мин. Что это за соединение? При разработке методик оценки качества соединения IIe какие навески Вы брали для определения родственных примесей и количественном определении методом ВЭЖХ, поскольку на стр. 89,

92 указано «0,050 г»? Каким методом рассчитывалось содержание примесей?

6. В диссертационной работе имеются отдельные опечатки и стилистические погрешности. Например, на стр. 13, 14, 28, 60 и др. в схемах химических реакций обозначение разных заместителей следует приводить с верхним (R^1), а не нижним индексом (R_1). В названии подглавы 3.5 «Взаимодействие N-ариламидов ацетилуксусной кислоты с ароматическим альдегидом в присутствии аналогов мочевины и цианогуанидина» следовало изменить цианогуанидин на аминогуанидин, поскольку именно с ним проводятся реакции. К рисункам 6.8-6.11 хроматограмм отсутствуют надписи, поясняющие отнесение времен удерживания. В табл. 6.1. следовало привести отнесение сигналов в ЯМР ^{13}C спектре соединения IIe. В главе 2 не приведены методы статистической обработки результатов.

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

7. 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 Федотова Андрея Юрьевича, 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, по пункту 2 - формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств.

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

Таким образом, 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 завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии и фармакогнозии по синтезу биологически активных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов, перспективных для создания лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Федотова Андрея Юрьевича 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 Федотов Андрей Юрьевич 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
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа,
ул. Ленина, 3
телефон: раб. (347)2749552; моб.: 89191591308
e-mail: klen_elena@yahoo.com
доктор фармацевтических наук,
доцент, 14.04.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия

Клен Елена Эдмундовна

« 9 » октября 2018г

