

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Шорманова Владимира Камбулатовича 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.

Актуальность выполненного исследования

Химия гетероциклических соединений с каждым годом привлекает все большее внимание со стороны органической и фармацевтической химии. Одним из наиболее популярных направлений является поиск малотоксичных и высокоэффективных соединений среди гетероциклических структур, содержащих атом азота.

Диссертант посвятил свою работу изучению производных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов полученных реакцией Биджинелли. Из литературных источников известно, что представители данной гетероциклической системы обладают перспективным спектром биологической активности.

Автор работы описывает разработку метода синтеза новых 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, исследование их биологической активности, влияние заместителей в структуре на их биологическую активность и разработку методик фармацевтического анализа наиболее фармакологически эффективного соединения.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Диссертантом для выполнения поставленной цели и задач проведено изучение конденсации Биджинелли с применением N-арилацетоацетамида, мочевины (N-метилмочевины и дициандиамида) и ароматического альдегида. Проведен синтез ранее не описанных соединений ряда 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.

Структура полученных соединений доказана ИК, ЯМР ¹H, масс-спектрами и рентгеноструктурным анализом.

42 из полученных соединений были изучены на различные виды биологической активности и разработаны методики оценки качества наиболее перспективного соединения 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид с использованием современных

инструментальных методов: спектрометрии в инфракрасной области, спектрофотометрии в ультрафиолетовой области, спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , масс-спектрометрии и ВЭЖХ для оценки качества субстанции.

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов определяется широким перечнем используемых источников информации, обширным экспериментальным материалом, современными методами исследования (масс-спектрометрия, в том числе высокого разрешения на приборах Finnigan MAT INCOS-50 и Agilent 7890A/5975C, спектроскопия ядерного магнитного резонанса на спектрометре Bruker 500 и Фурье-спектрометре ЯМР BS-567. 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 в таблетках калия бромид, спектрофотометрия в ультрафиолетовой области на спектрофотометре Shimadzu UV 1800, высокоэффективная жидкостная хроматография на высокоэффективном жидкостном хроматографе Shimadzu LC Prominence) и обработке данных.

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

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором методов исследования, наглядными иллюстрациями и табличными данными, а также проведенной статистической обработкой полученных результатов.

Заключение диссертации доказательно, обосновано и соответствует поставленным задачам.

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

Диссертантом изучена трехкомпонентная конденсация N-замещенного ацетоацетанилида, мочевины (N-метилмочевины и дициандиамида) с ароматическими альдегидами, в результате которой получены ранее неизвестные N,6-диарил-4-метил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды, N,6-диарил-3,4-диметил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды и N,6-диарил-4-метил-2-цианоимино-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамиды.

Структура полученных соединений доказана на основании результатов современных инструментальных методов.

Автором диссертации синтезировано 54 соединения, 43 из которых не описаны ранее. 42 из полученных соединений были изучены на антибактериальную, противогрибковую, противовоспалительную, анальгетическую активность и острую токсичность. Разработаны методики оценки качества наиболее перспективного соединения.

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).

Соответствие диссертации паспорту 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».

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 26 отечественных и 84 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 21 таблицей, 18 рисунками, 48 схемами и 1 приложением.

Во введении автор грамотно и чётко обосновывает актуальность выбранной для исследования темы, формулирует цель и задачи исследования, подчеркивает научную новизну полученных данных, отмечает практическую значимость работы.

В первой главе автор представляет обзор литературы, который посвящен характеристике методов синтеза, свойств и биологической активности производных тетрагидропиримидина. Подробно описываются методы их синтеза, физические и химические свойства. Большое внимание уделяется характеристике основных направлений в изучении биологической активности этих соединений, а также выявлению зависимости между химической структурой и различными видами активности соединений. Обзор построен логично, последовательно, занимает 30% от общего объема диссертационной работы.

Во второй главе изложены объекты и методы исследования.

В третьей главе изложены результаты синтеза. Диссертантом получено 54 соединения. Представлены схемы получения, данные о структуре веществ, выходе в процентах, температуре плавления, спектральных характеристиках.

В четвертой главе приведены методики синтеза полученных соединений.

В пятой главе диссертации показаны методы исследования биологической активности соединений. Используются методы определения анальгетической, антибактериальной, противогрибковой и противовоспалительной активности, а также исследования острой токсичности. На наличие антибактериальной активности изучены 42 соединения, противогрибковую активность определяли у 22 соединений,

противовоспалительную – у 5 веществ, анальгетическую – у 1 вещества. Острая токсичность при внутрибрюшинном пути введения определяли у наиболее перспективного соединения.

Шестая глава посвящена разработке методик оценки качества 3,4-диметил-6-(3-пиридил)-N-фенил-2-оксо-1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамид.

Заключение, сделанное в конце работы, соответствует полученным результатам.

Автореферат и опубликованные труды в достаточной степени отражают содержание работы.

По теме диссертации опубликовано 10 работ, 6 статей в изданиях Перечня ВАК, оформлен 1 патент.

Научные положения и выводы диссертационной работы 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.

Полученные диссертантом результаты исследования найдут свое применение в области синтеза новых потенциально перспективных соединений на основе производных 1,2,3,6-тетрагидропиримидин-5-карбоксамидов.

При общей положительной оценке работы Федотова Андрея Юрьевича, представляется необходимым озвучить ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания

1. С какой целью наряду с синтезом 43 неизвестных ранее соединений были синтезированы 11 веществ, которые были уже известны и описаны ранее?
2. Почему в качестве подопытных животных для испытаний на анальгетическую активность и острую токсичность рассматривались белые мыши?
3. С чем связано то обстоятельство, что помимо метода ВЭЖХ для количественного определения использовалась также УФ-спектрофотометрия?
4. Какова перспектива дальнейшей работы в выбранном направлении в плане поиска новых биологически активных соединений?

В работе замечены отдельные опечатки и неудачные в стилистическом отношении выражения.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

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 завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по изучению повышения эффективности химической модификации биологически активных 1,2,3,6-тетрагидропиримидинов-5-карбоксамидов.

Диссертационная работа Федотова Андрея Юрьевича соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, 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, токсикологической
и аналитической химии федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Курский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, доктор фармацевтических
наук (шифр 15.00.02–фармацевтическая
химия и фармакогнозия) *Шорманов* Шорманов Владимир Камбулатович

305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3
Телефон: 8-(4712)-58-13-23
Факс: 8-(4712)-56-73-99
R-WLADIMIR@yandex.ru

Подпись Владимира Камбулатовича Шорманова удостоверяю – начальник
управления кадров Курского государственного медицинского
университета *Сорокина* Наталья Николаевна Сорокина

« 3 » *август*

