

ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктора фармацевтических наук, профессора Сливкина Алексея Ивановича по диссертации Газизовой Асии Фаниловны на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность выполненного исследования

Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, поиск новых высокоэффективных и малотоксичных продуктов органического синтеза остается приоритетной задачей фармацевтической химии на сегодняшний день. Большой интерес, с этой точки зрения, в этом представляют производные антраниловой кислоты, среди которых обнаружены вещества проявляющие разные виды фармакологической активности при низкой токсичности.

Тема работы является актуальной, поскольку данные о синтезе, свойствах и биологическом действии замещенных гидразидов 5-йодантраниловой кислоты имеющих в гидразидном фрагменте ароматические заместители и хиназолин-4(3H)-онов не достаточно полно освещены в литературе.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Диссертантом для достижения поставленной цели и задач впервые разработаны и усовершенствованы методики синтеза ранее неописанных 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов, R-бензилиденгидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты. Оптимизированы методики получения: 3-амино-2-(2-фурил)-6-йодхиназолин-4(3H)-она циклизацией гидразида N-2-фууроил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов конденсацией 2-арил(алкил)-3-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов с ароматическими альдегидами в среде диметилформамида.

Строение синтезированных соединений подтверждено современными методами установления структуры, состава и чистоты: ИК-спектроскопия, ЯМР ¹H-спектроскопия, тонкослойная хроматография (ТСХ), элементный и рентгеноструктурный анализ (РСА). Для прогнозирования биологической активности использован метод компьютерного моделирования (*in silico*).

Достоверность результатов и сделанных на их основе выводов базируется на достаточных по своему объему экспериментальных данных, комплексном характере работы, современных инструментальных приборах и методах исследования (спектроскопия ядерного магнитного резонанса – Mercury Vx-300, Bruker Avance III и Tesla BS-567A, рентгеноструктурный анализ – Xcalibur Ruby, спектроскопия в инфракрасной области – Specord M-80 и IRAffinity-1S, автоматический элементный анализ – Perkin Elmer 2400). Все результаты проанализированы статистически.

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 табличными данными, а также проведенной статистической обработкой полученных в результате эксперимента данных.

Заключение диссертации доказательно, обоснованно и соответствует поставленным задачам.

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

Из 102 синтезированных соединений, 37 веществ изучены на наличие антибактериальной активности, 17 – на наличие противогрибковой активности, 36 – на противовоспалительную активность, на анальгетическую активность: 32 – по методу «уксусные корчи», 24 – по методу «горячая пластинка», 7 – на жаропонижающую активность, у 6 веществ изучена острая токсичность.

В результате фармакологического скрининга для проведения углубленных исследований и последующего внедрения в медицинскую практику предложены:

- 4-N, N-диэтиламино- и 2-гидрокси-5-нитробензилиденгидразиды N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты в качестве противовоспалительных средств;
- бензилиден-, 4-бромбензилиденгидразиды N-бензоил-5-йодантраниловой кислоты в качестве обезболивающих средств;
- 4-хлорбензилиденгидразид N-4-метилбензоил-5-йодантраниловой кислоты как жаропонижающее средство.

Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский процесс на кафедрах: физиологии, общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

Результаты диссертационной работы, полученные автором, рекомендуется использовать в учебном процессе на кафедрах химического и фармацевтического профиля, а также в работе научно-исследовательских центров, занимающихся разработкой и исследованием биологически активных соединений.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно 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».

Оценка содержания диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, который включает 116 работ, из которых 58 – на иностранных языках, и приложений. Диссертация содержит 11 схем, 34 таблицы и 1 рисунок.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, подчеркнута научная новизна полученных данных, и отмечена практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который посвящен синтезу, свойствам, биологической активности и медицинскому применению производных N-замещенных антраниловых кислот, бензоксазионов, амидов

N-замещенных антраниловых кислот, хиназолин-4-онов, а также компьютерному прогнозированию биологической активности в программе Pass Online.

Обзор построен логично, последовательно, занимает около 30% от общего объема диссертации.

Во второй главе описываются объекты и методы исследования.

Третья глава посвящена собственным исследованиям. Диссертантом описаны синтез и свойства новых структур на основе N-ацил-5-йодантраниловых кислот, а именно замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловых кислот и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов. Представлены схемы получения, данные о структуре веществ, выходах реакций, температурах плавления, спектральных характеристиках.

Четвертая глава содержит методики синтеза соединений.

В пятой главе описаны данные компьютерного прогноза биологической активности и результаты экспериментальных исследований фармакологической активности новых веществ. Представлены данные по противовоспалительной, анальгетической, антибактериальной, противогрибковой, жаропонижающей активности и острой токсичности, описана возможная связь структуры с биологическим действием.

Заключение и выводы, сделанные в конце работы, соответствуют полученным результатам.

По теме диссертации опубликовано 14 работ, из них 5 статей в изданиях Перечня ВАК, 5 статей и 4 тезисных доклада в сборниках и материалах научных конференций различного уровня.

Данные диссертации используются в научно-исследовательском процессе на кафедрах: физиологии, общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в научно-исследовательской лаборатории по изучению биологически активных соединений федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет» Министерства образования и науки Российской Федерации.

При общей положительной оценке работы Газизовой Асии Фаниловны, имеется ряд вопросов и замечаний.

Вопросы и замечания:

1. Присутствуют неудачные выражения (стр. 7, 24, 28, 66, 97, 102, 103, 106) и опечатки (стр. 9, 10, 33, 43, 44, 49, 76, 99).
2. В обзоре литературы не везде указаны заместители – стр 17, 20, 43.
3. Там же (стр. 43) в тексте указано «... производные алкоксиантраниловой кислоты...», а приведена формула конкретного соединения.
4. На стр 50 при описании методики «Горячая пластинка» указано, что эффект оценивали через 0.5, 1.0, 2.0ч, а в таблицах 25-30 только результаты через 2ч, почему нет данных через 0.5, 1.0ч?
5. В главе 2 (стр. 48-52) в разделах посвященных фармакологическим исследованиям не везде указано количество веществ, подвергшихся испытаниям.
6. Стр 77, 83 при описании ИК-спектров в области 1680см^{-1} наблюдаются полосы поглощения, обусловленные валентными колебаниями карборнила в 4-м положении цикла.
7. Для удобства прочтения текста диссертации следовало указать сигналы протонов в порядке увеличения (стр. 80), т.е. сначала 2,33-2,39м.д. – синглет протонов метильной группы, а затем 6,59-9,44м.д. – мультиплет ароматических протонов.
8. В главе 4 приведены методики получения веществ, однако не везде указан выход конечных продуктов.

9. На стр 114 приведено сокращение ПМД (противомикробное действие), которого нет в списке сокращений на стр 121 и не дается расшифровка в тексте.

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только 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 о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны на тему: «Синтез, свойства и биологическая активность замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантраниловой кислоты и 2-арил(алкил)-3-R-амино-6-йодхиназолин-4(3H)-онов», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по синтезу новых биологически активных соединений и изучению их фармакологической активности среди производных антраниловой кислоты по актуальности, объёму проведенных исследований, научной новизне, теоретической и практической значимости соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842,(в ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016г №335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Газизова Асия Фаниловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой фармацевтической химии
и фармацевтической технологии

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный
университет» Министерства науки и

высшего образования Российской Федерации,
доктор фармацевтических наук (15.00.02 –

фармацевтическая химия и фармакогнозия),
профессор

«25» 04 2019

394018, Российская Федерация, г. Воронеж,

Университетская площадь, 1

тел.: 8-(473)-255-47-76, e-mail: slivkin@pharm.vsu.ru

Сливкин Алексей Иванович

Подпись Алексея Ивановича Сливкина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет»,
кандидат экономических наук _____ К.Н. Васильева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение

высшего образования «Воронежский государственный университет»

394006, Российская Федерация, г. Воронеж, Университетская площадь, д. 1

Телефон: (473) 220-75-21 Официальный сайт: www.vsu.ru

Электронная почта: office@main.vsu.ru

