

ОТЗЫВ

официального оппонента, заведующего кафедрой общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», доктора химических наук, профессора Юнниковой Лидии Петровны 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

Поиск, изучение и внедрение в клиническую практику безопасных лекарственных средств является одной из основных задач фармацевтической химии. Особый интерес представляют производные N-замещенной антраниловой кислоты, в связи с их низкой токсичностью и многогранностью биологических эффектов.

Представленная на отзыв диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны посвящена компьютерному прогнозу фармакологического действия, синтезу замещенных гидразидов N-ацилантраниловых кислот и хиназолин-4(3H)-онов и изучению их физико-химических и биологических свойств.

Тема работы является актуальной, поскольку данные по синтезу и фармакологическим свойствам обсуждаемых соединений недостаточно освещены в литературе.

Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Совокупностью современных методов подтверждено строение синтезированных соединений, их состав и чистота: ИК-спектроскопия, ЯМР ¹H-спектроскопия, тонкослойная хроматография (ТСХ), элементный анализ и рентгеноструктурный анализ (РСА). Для предварительного прогнозирования биологической активности диссертантом использован метод компьютерного моделирования (*in silico*).

Для достижения поставленной цели автором 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.

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).

Для дальнейшего углубленного изучения предложены соединения обладающие противовоспалительной, анальгетической активностью или мульти-симптомным действием, при их низкой токсичности.

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 методов исследования, проведенной статистической обработкой результатов всех экспериментов, и использованием в качестве теоретической базы исследований отечественных и зарубежных ученых в области синтеза производных антраниловых кислот.

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

Усовершенствованная методика синтеза 2-арил(алкил)-3-*R*-бензилиденамино-6-йодхиназолин-4(3*H*)-онов позволяет получить конечный продукт с высоким выходом. В процессе работы синтезировано 102 соединения, из них 85 неописанных ранее в литературе, 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.

Среди полученных веществ выявлены соединения, представляющие интерес для дальнейшего углубленного изучения и перспективные для внедрения в медицинскую практику: 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.

Введение содержит факты, логично доказывающие актуальность темы, и определяющие цель и задачи исследования. Представлена научная новизна и практическая значимость работы, перечислены сведения об апробации диссертации, обосновано соответствие исследования паспорту специальности, приведена информация о структуре и объеме диссертации, о публикациях по теме исследования, о личном участии автора, сформулированы положения, выносимые на защиту.

В очень качественном обзоре литературы обобщены данные о синтезе, свойствах медицинскому применению и биологической активности производных N-замещенных антралиловых кислот, бензоксазинонов, амидов N-замещенных антралиловых кислот, хиназолин-4-онов, а также по прогнозированию биологической активности в программе Pass Online, что отражает современное состояние науки в данном направлении.

Во второй главе описываются объекты и методы исследования.

В третьей главе представлены собственные исследования. Диссертантом описаны синтез и свойства новых соединений на основе N-ацил-5-йодантралиловых кислот: замещенных гидразидов N-ацил-5-йодантралиловых 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. Как положительный момент следует отметить, что для соединения 20 (4-йодбензилиденгидразида N-(2-фуриил)-5-йодантраниловой кислоты) методом РСА подтверждено участие группы NH в образовании внутримолекулярной водородной связи.

Четвертая глава содержит методики синтеза объектов исследования.

В пятой главе представлены данные компьютерного прогноза биологической активности и результаты экспериментальных исследований фармакологической активности полученных соединений. Обсуждены результаты 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.

При общей положительной оценке работы Газизовой Асии Фаниловны, представляется необходимым ряд вопросов и замечаний:

1. В обзоре литературы не совсем понятен порядок литературных ссылок. Так, (на стр. 11) они начинаются с номеров [80, 82], а во введении (стр. 14) с [32, 2, 12, 75, 98, 99].
2. На стр. 17 в названии вещества “пиролло- и пиридо[2,1-а][1,3]бензоксзинонов” имеется опечатка.
3. Для соединений 93-99 (3-R-бензилиденамино-2,2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов) и 100-102 (3-N-ациламино-2-дихлорметил-6-йодхиназолин-4(3H)-онов), содержащих в своем составе дихлорметильную группу, не указана такая немаловажная деталь, как устойчивость этих соединений к гидролизу, что важно для исследования их биологической активности и хранения.

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.

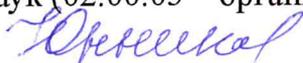
Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

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 завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармацевтической химии по синтезу новых биологически активных соединений и изучению их фармакологической активности.

Диссертационная работа Газизовой Асии Фаниловны 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 Газизова Асия Фаниловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

заведующий кафедрой общей химии
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Пермский государственный
аграрно-технологический университет имени
академика Д.Н. Прянишникова»,
доктор химических наук (02.00.03 – органическая химия),
профессор



Юнникова Лидия Петровна

614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь,
ул. Петропавловская, д. 23
Тел.: +7 (342) 217-92-24
e-mail: chem@pgsha.ru

28.04.2019

