

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.02,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО
ОБРАЗОВАНИЯ «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от «18» июня 2019 г., № 115

О присуждении Липатникову Константину Викторовичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез и биологическая активность производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «26» марта 2019 года (протокол заседания № 94) диссертационным советом Д 208.068.02, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, утвержденный приказом № 753/нк от 12.07.2017 года.

Соискатель, Липатников Константин Викторович, 1992 года рождения.

В 2014 году окончил государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В период подготовки диссертации соискатель, Липатников Константин Викторович, обучался в очной аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства

здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России) на кафедре фармацевтической технологии по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия с 01.09.2014 г. по 31.08.2017 г.

Работает в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре фармацевтической технологии в должности ассистента.

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России на кафедре фармацевтической технологии.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор Пулина Наталья Алексеевна, ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, кафедра фармацевтической технологии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

1. Клен Елена Эдмундовна – доктор фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Уфа, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, профессор кафедры;

2. Шевердов Владимир Петрович – доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедра органической и фармацевтической химии, профессор кафедры

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России), г. Курск, в

своём положительном отзыве, подписанном Шормановым Владимиром Камбулатовичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессором, профессором кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии, указала, что диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича является самостоятельным, законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме современной фармации, результаты которой имеют существенное значение для развития современной фармацевтической науки и практики. В исследовании решена важная современная научная задача, заключающаяся в синтезе биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор - Липатников Константин Викторович - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (протокол № 20 от «26» апреля 2019 г.).

Соискатель имеет 25 опубликованных работ по теме диссертации, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 4 работы. Общий объем составляет 3,81 печатных листа. Авторский вклад – 78%. Опубликованные печатные работы отображают основное содержание диссертации, в них представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором. В диссертации отсутствуют недостоверные

сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значительные работы по теме диссертационного исследования:

1. Сравнительное исследование биологической активности производных бензо[d]тиазола *in vivo* и *in silico* / К. В. Липатников, Ф. В. Собин, Н. А. Пулина [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – Режим доступа: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22113> (дата обращения: 21.12.2015).
2. Липатников, К. В. Компьютерный анализ молекулярных свойств новых производных бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола / К. В. Липатников, Н. А. Пулина, Ф. В. Собин // Химия в интересах устойчивого развития. – 2016. – Т. 24, № 5. – С. 693 – 697.
3. Изучение ларвицидной активности производных гетариламмония / К. В. Липатников, Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, И. П. Рудакова // Фармация. – 2017. – Т. 66, № 4. – С. 45–47.
4. Синтез и биологическая активность 4-арил-N-(5,6-R-бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов / Н.А. Пулина, К.В. Липатников, Ф.В. Собин [и др.] // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88, № 8. – С. 1297 – 1301.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

1. Доцента кафедры фармации и фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Хабаровск, кандидата фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), доцента Сим Галины Семеновны. Отзыв положительный, без замечаний.
2. Заведующего кафедрой фармации федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации, г. Краснодар, доктора фармацевтических наук (15.00.01 – технология лекарств и организация фармацевтического дела), профессора Сампиева Абдулмуталипа Магаметовича. Отзыв положительный. Вопросы и замечания: 1. Автором в работе не представлены данные по количественному выходу и степени чистоты синтезированных малотоксичных соединений: 2-амино-6-этоксibenзо[d]тиазол-3-иум 4-(4-хлорофенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат и 2-гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид; 2. Отсутствует информация, использовались ли автором в работе и какие именно регрессионные модели изучения биологической активности для синтезированных фармацевтических субстанций.

3. Заведующего кафедрой общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктора фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцента Мещеряковой Светланы Алексеевны. Отзыв положительный, без замечаний.

Все отзывы на автореферат положительные, содержат высокую оценку актуальности представленной работы, научной новизны и практической значимости полученных результатов. В отзывах отмечается, что диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой, по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов соответствует требованиям, предъявляемым к работам на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их широкой известностью своими достижениями в данной отрасли науки; наличием публикаций в соответствующей сфере

исследований; способностью определить научную и практическую ценность диссертации Липатникова Константина Викторовича.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза ранее не описанных 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот; 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов; трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и хрома; трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа;

оптимизирована методика получения 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов;

изучены молекулярные свойства и предполагаемая биологическая активность синтезированных соединений; их острая токсичность, антимикробная, противогрибковая, анальгетическая, противовоспалительная, жаропонижающая, гастропротекторная, иммуномодулирующая, гемостатическая, гипогликемическая, антидепрессивная, анксиолитическая, антигельминтная, ларвицидная активности;

доказана перспективность поиска биологически активных веществ с антигельминтной, ларвицидной, гемостатической активностью среди 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов; с гастропротекторным, иммуномодулирующим, антимикробным, противогрибковым действием в ряду 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-3-бromo-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов; с противовоспалительной, анальгетической, анксиолитической, антидепрессивной активностью среди трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа и хрома, трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа;

с анальгетическим эффектом в ряду комплексных производных амидов и гидразидов соответствующих кислот с хлоридами кобальта (II), никеля (II); **предложены** для углубленного изучения и внедрения в медицинскую практику малотоксичные соединения: 2-амино-6-этоксibenzo[d]тиазол-3-иум 4-(4-хлорофенил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноат, обладающий антигельминтной и ларвицидной активностью, и 2-гидрокси-N-(6-метоксибензо[d]тиазол-2-ил)-4-оксо-4-фенилбут-2-енамид, проявляющий гастропротекторный и иммуномодулирующий эффект.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:
разработана методика синтеза ранее не описанных трис{[4-(гет)арил-1-((гетар-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}хрома и железа; трис{[4-(гет)арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}железа, которая приводит к хорошему выходу целевых соединений с противовоспалительной, анальгетической, анксиолитической, антидепрессивной активностью;
оптимизирована методика получения 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов, что позволяет планировать и синтезировать соединения с различными фармакофорными группами и заданной комбинацией заместителей;

применительно к проблематике диссертации результативно использованы основные методы лабораторного синтеза и выделения органических соединений, а также методы *in silico*, *in vitro*, *in vivo* исследования фармакологического действия веществ;
изложены материалы по синтезу производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, доказана их структура и чистота; установлены зависимости фармакологического действия изученных соединений от их структуры;
изучены особенности строения соединений с использованием ИК-, ЯМР¹H-, ЯМР¹³C-спектроскопии, масс-спектрометрии с индуктивно-связанной

плазмой, масс-спектрометрии, элементного, атомно-абсорбционного, рентгеноструктурного анализа.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

определены перспективы дальнейшего использования производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, проявляющих высокую биологическую активность при низкой острой токсичности;

созданы эффективные, хорошо воспроизводимые методики синтеза новых биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

Результаты диссертационного исследования внедрены в научно-исследовательскую работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России, а также кафедры фармакологии и фармации и в научно-исследовательских лабораториях: лаборатории по изучению биологически активных веществ и лаборатории «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использовано сертифицированное оборудование: ИК-спектры сняты на приборе IRAffinity-1S (Япония) в виде пасты в вазелиновом масле, спектры ЯМР¹H, ЯМР¹³C записаны с использованием приборов Varian Mercury Plus (300 МГц), Bruker Avance III (400 и 100 МГц); масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu «GCMS-QP2010 Ultra», элементный анализ проведен на анализаторе Vario EL cube CHNS, атомно-абсорбционный анализ выполнен на спектрометре iCE 3500, рентгеноструктурный анализ осуществлен на монокристалльном дифрактометре Xcalibur Ruby с CCD-детектором. Достоверность и обоснованность результатов подтверждена использованием современных приборов для определения структуры и

чистоты полученных соединений, фармакологический скрининг проводился на основе утвержденных стандартных методик;

теория исследования согласуется с имеющимися в литературе опубликованными данными других авторов по теме диссертации;

идея базируется на анализе и обобщении научных данных, полученных в исследованиях отечественных и зарубежных ученых;

установлено отсутствие совпадений авторского результата решения научной задачи с результатами, представленными в других научных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, обоснованные выбором объектов исследования, репрезентативными объемами выборки, целью диссертационного исследования.

Полученные соискателем результаты с использованием современных методов исследований, сбора и обработки информации дополняют новыми данными изучаемый вопрос.

Личный вклад соискателя состоит в поиске, анализе и обобщении материалов по синтезу, химическим свойствам и биологической активности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола; выполнении химических экспериментов; анализе и интерпретации спектральных и экспериментальных данных; обработке и обобщении результатов изучения фармакологической активности; апробации полученных данных на научных конференциях, написании статей, диссертации, автореферата.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается полученными результатами; содержит новые научные данные, что свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича соответствует требованиям п. п. 9 - 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, является законченной, самостоятельной научно-

квалификационной работой, в которой решена важная научная задача, заключающаяся в синтезе биологически активных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

На заседании 18 «июня» 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Липатникову Константину Викторовичу ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 7 докторов наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 19, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель диссертационного совета

доктор химических наук, профессор

Гейн Владимир Леонидович

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат химических наук

Замараева Татьяна Михайловна

«18» июня 2019 г.

