

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Липатникова Константина Викторовича на тему: «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», представленную в диссертационный совет Д 208.068.02, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность работы

Представленная на отзыв диссертационная работа Липатникова К.В. посвящена синтезу новых биологически активных веществ, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, на основе реакций 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 5-R-1,3,4-тиадиазолил- и 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазолиламиналами, 2-гидразинобензо[d]тиазолом, бромом, солями двух- и трёхвалентных металлов, доказательству их строения; изучению фармакологического действия и взаимосвязи «структура-биологическая активность» синтезированных соединений, а также определению веществ-лидеров для проведения дальнейших углубленных испытаний.

4-(Гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновые кислоты, содержащие в структуре фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, обладают выраженной анальгетической, противомикробной, гипогликемической, противовоспалительной активностью, являются перспективными объектами для изучения химических свойств и поиска новых биологически активных соединений. Поэтому получение новых производных в рядах 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с этими гетероциклическими фрагментами, в том числе с введением дополнительных фармакофорных группировок тиенила и 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазолила, а также дальнейшая химическая модификация полученных соединений путем комплексообразования с введением в структуру ранее не изученных трёхвалентных металлов [Fe (III), Cr (III)] и синтез соединений, растворимых в воде, является актуальной задачей.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации Липатникова К.В. соответствуют паспорту научной 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.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук

Диссертационная работа Липатникова К.В. выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

В соответствии с поставленной целью и задачами диссидентом впервые изучено взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразино-бензо[d]тиазолом, приводящее к образованию 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов соответственно. Осужден синтез ранее не описанных 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, а также 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-3-бром-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов, содержащих фрагменты 5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазола и 5-R-1,3,4-тиадиазола. Впервые изучено комплексообразование 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов и 4-(гет)арил-N-(бензо[d]тиазол-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с галогенидами железа (III) и хрома (III).

Диссидентом проведено прогнозирование молекулярных свойств синтезированных соединений, их связывание с системой цитохромов Р450. Установлено, что они могут обладать противовирусной, гастропротекторной, противоопухолевой и противовоспалительной активностью.

Фармакологический скрининг проведен для 95 соединений, в том числе впервые исследована антигельминтная, гастропротекторная, антидепрессивная, анксиолитическая активность новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Научная новизна исследования подтверждена 1 патентом РФ на изобретение: № 2657246, а также 3 заявками на патент РФ.

Теоретическая и научно-практическая значимость результатов работы, возможные конкретные пути их использования

В результате проведенных исследований разработаны или усовершенствованы препаративные методики синтеза ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов и 2-амино-5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов; 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов; 4-(гет)арил-3-бром-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов; 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; бис{[4-арил-1-((5-R¹-6-R²-бензо[d]тиазол-2-ил)амино)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; бис{[4-арил-1-(2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил)-1,4-диоксобут-2-ен-2-ил]окси}кобальта и никеля; 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, которые легко воспроизводимы.

На основании результатов определения гастропротекторной, противовоспалительной, анальгетической, антигельминтной, ларвицидной, противогрибковой активностей найдены малотоксичные соединения, проявляющие активность на уровне препаратов сравнения или превышающую их. Для дальнейшего углублённого исследования предложены: 2-амино-6-этоксибензо[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.

Автором установлены некоторые закономерности фармакологического действия от химической структуры соединений, которые могут использоваться в целенаправленном синтезе биологически активных веществ в ряду производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Результаты диссертационных исследований внедрены в научную работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (акт о внедрении от 15.01.2019), а также в работу кафедры фармакологии и фармации и научно-исследовательских лабораторий по изучению биологически активных веществ и «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (акт о внедрении от 24.12.2018).

Полученные автором результаты могут быть использованы в поиске новых антимикробных, анальгетических, противовоспалительных, противогрибковых, гастропротекторных, иммуномодулирующих, гемостатических, антигельминтных средств среди производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот в научно-исследовательских центрах и ВУЗах, занимающихся созданием новых лекарственных средств.

Личный вклад автора

Как указано в диссертации, лично автором проведены: поиск, анализ и обобщение 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; химические эксперименты; анализ и интерпретация спектральных и экспериментальных данных; обработка и обобщение результатов изучения фармакологической активности; апробация полученных данных на научных конференциях.

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций

Степень обоснованности и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, подтверждается использованием в качестве теоретической базы исследований отечественных и зарубежных ученых в области синтеза производных а-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, а также достаточным объемом экспериментальных данных, использованием современных инструментальных методов анализа состава, структуры и чистоты соединений: ИК-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой, масс-спектрометрия, элементного, атомно-абсорбционного, рентгеноструктурного анализа и тонкослойной хроматографии; проведенной статистической обработкой экспериментальных данных.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертация работа представлена на 197 страницах и состоит из введения, литературного обзора, 5 глав собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 197 ссылок, из которых 104 на иностранном языке, приложения. Работа иллюстрирована 23 схемами, содержит 43 таблицы и 17 рисунков.

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

В первой главе обобщены и систематизированы данные отечественной и зарубежной литературы о методах получения а-оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Обсуждаются результаты изучения биологической активности этих соединений. Показана необходимость расширения ряда производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, с целью обнаружения новых биологически активных молекул.

Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. В этой главе автор приводит: объекты исследования - производные 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола; методы исследования физических свойств и спектральных характеристик синтезированных соединений; методы определения биологической активности; методы компьютерного прогнозирования биологической активности и молекулярных свойств.

В третьей главе приводится обсуждение результатов взаимодействия 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазолами, 2-амино-5,6-

R-бензо[d]тиазолами и 2-гидразинобензо[d]тиазолом; реакций полученных соединений с хлоридами кобальта (II), никеля (II), железа (III) и хрома (III); данные по установлению строения и свойствам синтезированных соединений.

Глава 4 содержит экспериментальную химическую часть, где приводятся методики синтеза производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, а также приведены данные спектров ЯМР ^{13}C для некоторых соединений.

В пятой главе приведены результаты компьютерного прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности синтезированных производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, с помощью веб-ресурсов chemicalize.org, molinspiration.com, PASS Online и SMP. Кроме того, синтезированные соединения проанализированы на соответствие «правилу пяти» К. Липинского.

Глава шестая содержит анализ результатов изучения биологической активности и острой токсичности производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

В Приложение включены 2 акта внедрения, 1 патент и 3 заявки на патент.

По теме диссертации опубликовано 25 научных работ, в том числе 4 статьи в журналах перечня ВАК; получен 1 патент РФ на изобретение и поданы 3 заявки на выдачу патентов РФ.

Диссертационная работа Липатникова К.В. характеризуется целостностью и завершенностью, поставленные задачи решены. Содержание автореферата полностью соответствует диссертации, включает ее положения и выводы.

В целом, несмотря на общую положительную оценку диссертационной работы, возникли следующие вопросы и замечания:

1. Почему в одних и тех же условиях реакции 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот (1а-г) с 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазолами и 2-амино-5,6-R-бензо[d]тиазолами приводят к образованию соответствующих солей 2а-с, а с 2-гидразинобензо[d]тиазолом - 2-[2-(бензо[d]тиазол-2-ил)гидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот (7а-ж)?
2. Вызывает вопрос отнесение сигналов ядер углерода C² в соединениях 2е (181,92 м.д.) и 6б (180,58 м.д.), хотя для соединения 2е преобладающей является кетоенольная форма, а соединение 6б существует только в β -дикетонной форме.
3. При отнесении полос поглощения в ИК-спектрах солей 2а-с следует приводить полосы поглощения валентных колебаний связей карбоксилат иона, а не C=O группы.

4. При статистической обработке результатов фармакологических испытаний Вами использовался только критерий Стьюдента. Проверялась ли нормальность распределения полученных данных? Почему для дальнейших углубленных испытаний Вами предлагаются 2-амино-6-этоксибензо[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, хотя имеются соединения с высокой противовоспалительной, анальгетической и жаропонижающей активностью?
5. В диссертационной работе присутствуют отдельные опечатки и стилистические погрешности. Например, стр. 28 имеется неудачное выражение «площадка полос поглощения». На стр. 93 имеется опечатка в названии соединения 2e. В спектрах ЯМР ¹H некоторых соединений в рядах 2,4,5,8 химические сдвиги ароматических протонов приводятся большим интервалом (до 1,7 м.д.), хотя рабочая частота прибора 300 МГц. В спектрах ЯМР ¹³C не всегда выделены ядра углерода, к которым относится сигнал, например, на стр. 65 «...114.38 (4-CH₃OC₆H₄)...». Кроме того, на стр. 72 приводится описание спектров ЯМР ¹³C соединений ба-г,ж, а в экспериментальной части приводятся только данные спектра соединения 6б. Также отсутствуют данные спектров ЯМР ¹³C соединений 2в,г,и,о,с и 5к,х, обсуждаемые в главе 3. У некоторых соединений, например, соединений 6б,з, 9б данные элементного анализа имеют большое расхождение между значениями «найдено» и «вычислено».

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

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича на тему: «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», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельной завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи современной фармации по созданию новых биологически активных веществ на основе 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (в редакции Поста-

новления Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Липатников Константин Викторович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

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,
доктор фармацевтических наук,
(14.04.02 - фармацевтическая химия,
фармакогнозия), доцент

Клен Елена Эдмундовна

Контактные данные:

450008, Российская Федерация, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

Тел. раб. (347)2749552; моб.: 89191591308

e-mail: klen_elena@yahoo.com

«22» мая 2019 г.