

## **ОТЗЫВ**

официального оппонента профессора кафедры органической и фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», доктора фармацевтических наук, профессора Шевердова Владимира Петровича по диссертации 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», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

### **Актуальность выполненного исследования**

Поиск новых биологически активных соединений является приоритетной задачей фармацевтической науки и в этом направлении синтез производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола, а также установление связи «структура-фармакологическое действие» синтезированных веществ является актуальной темой.

Важное практическое значение имеет дальнейшая химическая модификация производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот путем комплексообразования с введением в структуру ранее не изученных трёхвалентных эссенциальных металлов [Fe (III), Cr (III)] и синтез соединений, растворимых в воде.

### **Новизна исследования, полученных результатов и их достоверность**

Диссертантом для достижения поставленной цели и задач впервые изучено взаимодействие 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с 2-гидразинобензо[d]тиазолом. Осуществлен синтез ранее не описанных 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол-3-иум 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еноатов, 2-амино-5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-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-бромо-N-(гетар-2-ил)-2,4-диоксобутанамидов, содержащих фрагменты 5-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-бензо[d]тиазола и 5-R-1,3,4-тиадиазола. 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), установлена тридентатная O-O координация исходных соединений. Впервые исследована антигельминтная, гастропротекторная, антидепрессивная, анксиолитическая активность новых производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот.

Структура полученных соединений была определена методами ИК-, <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа.

### **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, табличными данными и графиками, а также статистической обработкой полученных данных.

Заключение диссертации доказательно, обоснованно и соответствует поставленным задачам.

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

Автором разработаны препаративные методы 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-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-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-брому-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-R<sup>1</sup>-6-R<sup>2</sup>-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.

Синтезированы 98 ранее не описанных в литературе соединений, биологическая активность изучена у 95 из них.

Найдены малотоксичные соединения, проявляющие высокую активность, находящуюся на уровне или превышающую значения препараторов сравнения (гастропротекторная, противовоспалительная, анальгетическая, антигельминтная, ларвицидная, противогрибковая). Установлены определенные 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.

Полученные диссидентом результаты внедрены в научную работу кафедры фармацевтической химии факультета очного обучения ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры фармакологии и фармации и в научно-исследовательских лабораториях по изучению биологически активных веществ и «Бактерицид» химического факультета ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа 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).

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные исследования, представленные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», в частности, 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, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, списка литературы, приложения. Список литературы состоит из 197 работ. Работа иллюстрирована 23 схемами, 43 таблицами и 17 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ (из них 4 статьи в изданиях Перечня ВАК), получен 1 патент РФ на изобретение, зарегистрированы 3 заявки на патент РФ на изобретение.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, формулируется цель и задачи, подчеркивается научная новизна полученных данных и отмечается практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который посвящен синтезу, реакционной способности и биологической активности производных  $\alpha$ -оксокарбоновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Большое внимание уделяется описанию их фармакологических свойств. Обзор занимает около 25 % от общего объема диссертации.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования.

Третья глава посвящена собственным исследованиям. Диссидентом описаны синтез и свойства соединений, производных 4-(гет)арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащих фрагменты бензо[d]тиазола и 1,3,4-тиадиазола. Представлены схемы получения, данные о структурах веществ, выходах реакций, температурах плавления, спектральных характеристиках.

Четвертая глава содержит методики синтеза веществ.

В пятой главе приведены данные результатов прогнозирования молекулярных свойств и биологической активности синтезированных соединений.

В шестой главе описаны результаты биологических испытаний полученных соединений. Представлены данные по антимикробной, противогрибковой, антигельминтной, ларвицидной, анальгетической, противовоспалительной, жаропонижающей, гипогликемической, гастропротекторной, антидепрессивной активности и острой токсичности. Исследовалось влияние некоторых синтезированных соединений на свертывающую систему крови и иммуномодулирующее действие.

Заключение, сделанное в конце работы, соответствует полученным результатам.

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

При анализе диссертации возникли следующие вопросы и замечания, которые не носят принципиального характера и не влияют на общую положительную оценку её содержания.

Вопросы и замечания:

1. Если в разделе «Задачи, которые необходимо решить для достижения поставленной цели» есть пункт «Синтезировать....водорастворимые соединения...», то есть ли данные по растворимости полученных соединений в воде ?
2. Не указана острая токсичность препарата сравнения ликопид (7000 мг/кг, мыши, в/б; Андронова Т.М.).
3. Есть ли какие различия в методиках получения новых соединений 4-(гет)арил-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидов **4** и **5** от аналогичных известных ?
4. Что значит в выводе 1 выражение «....подтверждена их тонкая структура данными РСА...» ?
5. В литературном обзоре, в главе 1 описаны синтез и некоторые свойства производных 2-оксоэтановой кислоты, которые не являются прямыми аналогами 4-R-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот и не приведена реакция метилового эфира 4-R-2-гидрокси-4-оксобут-2-еновых кислот с гетероциклическими аминами приводящая к 4-R-N-(гетар-2-ил)-2-гидрокси-4-оксобут-2-енамидам.

## **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 завершенной научной квалификационной работой, в которой решается важная научная задача современной фармацевтической науки по разработке методов синтеза и исследованию биологической активности новых соединений.

Диссертационная работа Липатникова Константина Викторовича 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 Липатников Константин Викторович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02.– фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент  
профессор кафедры  
органической и фармацевтической химии  
федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего образования  
«Чувашский государственный университет  
имени И.Н. Ульянова»,  
428015, Россия, Чувашская Республика,  
г. Чебоксары, Московский пр-т, д. 15  
e-mail: SheverdovVP@yandex.ru, 8(8352)58-30-36

доктор фармацевтических наук  
(15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия),  
профессор

Шевердов Владимир Петрович

07 мая 2019 г.

