

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.01 НА БАЗЕ ГБОУ ВПО
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 09.06.2015 г. № 21

о присуждении Королю Андрею Николаевичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 24.03.2015 г., протокол № 14 диссертационным советом Д 208.068.01 на базе ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, № 3-6 от 14.01.2011 г.

Соискатель Король Андрей Николаевич 1982 года рождения, в 2010 году окончил ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Работает ассистентом кафедры аналитической химии в ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре общей и органической химии (до 2014 года – физической и коллоидной химии) ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Научный руководитель – д.х.н., профессор Гейн Владимир Леонидович, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра общей и органической химии, заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты: Шевердов Владимир Петрович, д.ф.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», профессор кафедры органической и фармацевтической химии химико-фармацевтического факультета, Абашев Георгий Георгиевич, д.х.н., профессор, ФГБУН «Институт технической химии УрО РАН», ведущий научный сотрудник дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь в своем положительном заключении, подписанном Стрельниковым Владимиром Николаевичем, д.т.н., профессором, заведующим кафедрой природных и биологически активных соединений, Махмудовым Рамизом Рагибовичем, к.ф.н., доцентом, ведущим научным сотрудником научно-исследовательской лаборатории биологически активных соединений кафедры природных и биологически активных соединений, Рубцовым Александром Евгеньевичем, к.х.н., доцентом, доцентом кафедры природных и биологически активных соединений, указала, что диссертационная работа Короля Андрея Николаевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, в которой решена задача поиска новых биологически активных соединений среди 4,5-дизамещенных 1-гидроксиалкил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. По актуальности поставленных задач, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, степени обоснованности выводов и рекомендаций, объему выполненных исследований, уровню апробации и публикаций основных положений в открытой печати диссертационная работа Короля А.Н. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Король Андрей Николаевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 9 опубликованных работ, из них 3 работ – в рецензируемых научных изданиях. Работы посвящены синтезу органических соединений и изучению их биологической активности. В работах достаточно полно отражено содержание диссертационной работы.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

- Клен Елены Эдмундовны, д.ф.н., доцента, профессора кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; в ходе чтения автореферата возникли вопросы. Например, чем обусловлено различие в реакционной способности 1-(2-гидроксиэтил)-4-ацетил- и 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов при взаимодействии с ариламинами?

- Петрова Александра Юрьевича, д.ф.н., профессора, заведующего кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; хотелось бы услышать ответы на следующие вопросы: 1. Не наблюдалось ли одновременно раскрытие пиррольного цикла и каков итоговый выход бициклического продукта при взаимодействии соединений III, IV и VI с гидразингадратом? 2. На основании каких моделей производились отнесения полос поглощения в ИК спектрах, представленных на стр.15? 3. Почему упор в биологических исследованиях сделан на антимикробную активность, но нет, например, исследований противовирусной активности? В качестве замечания следует отметить, что для обеспечения защиты перспективных соединений целесообразно подавать заявки на патенты РФ или международные патенты.

- Оганесяна Эдуарда Тониковича, д.ф.н., профессора, заведующего кафедрой д.ф.н., профессора, заведующего кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института - филиала ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; вопросы по содержанию автореферата: 1. Почему фармакологический скрининг осуществлен для 79 соединений, тогда как было получено 122? 2. Для всех ли соединений проводился виртуальный фармакологический скрининг с помощью программы PASS?

- Юнниковой Лидии Петровны, д.х.н., профессора, заведующей кафедры общей химии ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова» и Акентьевой Татьяны Анатольевны, к.х.н., старшего преподавателя кафедры общей химии ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н.

Прянишникова»; возникли вопросы по диссертационной работе, например, можно ли в трёхкомпонентном синтезе использовать амины, содержащие биогенные имидазольный или тропилиевый циклы ?; также на странице 12 имеется опечатка в схеме 11: $R=Ag=Me$ (XIa), а нужно $R=Ag, Me$ (XIa).

Все отзывы положительные, все рецензенты считают, что диссертационная работа Короля А.Н. является законченной научно-квалификационной работой, которая по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и уровню внедрения, объему проведенных исследований соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их достижением в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертационной работы.

Первый официальный оппонент – **Шевурдов Владимир Петрович**, д.ф.н., профессор кафедры органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», является ведущим ученым в области целенаправленного синтеза биологически активных соединений, имеет публикации по данной теме.

Второй официальный оппонент – **Абашев Георгий Георгиевич**, д.х.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт технической химии УрО РАН», является ведущим экспертом в области химического синтеза и химических свойств полученных соединений. Имеет публикации в ведущих научных журналах России и зарубежных изданиях.

Ведущая организация – ФГБОУ ВПО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», один из ведущих классических ВУЗов России, одним из научных направлений которого является синтез и поиск новых высокоэффективных биологически активных веществ, в том числе потенциальных лекарственных средств.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза ранее неизвестных 1-(гидроксиметил-, 2-гидроксиэтил-, 3-гидроксипропил-, 2-гидроксипропил-, 2-этилгексил)-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-гидроксиалкил-4-(1-арил-аминоэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-ароил-5-арил(фенил)-3-арил(этил)амино-3-пирролин-2-онов, 1-(3-ацетокси-пропил)-4-ацетил(1-фенил-аминоэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-фторбензоил)-5-(4-фторфенил)-3-амино-3-пирролин-2-онов, 3-арил(метил,2-тиенил)-4-арил(2-гетерил)-5-гидроксиалкил-4,6-дигидропирроло[3,4-с]пирозол-6-онов, 1-(3-гидроксипропил)-4-(1-арил(гетерил)-карбоксихидроэтилиден)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов. Всего получено 122 неописанных ранее соединений.

изучены физико-химические свойства у всех синтезированных веществ, у 79 из них – биологическая активность; обнаружены соединения, обладающие антимикробным, противовоспалительным, анальгетическим, антигипоксическим, ноотропным действием с низкой токсичностью.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что **представлено** развитие ранее проводимых в ПГФА исследований в области синтеза 1,4,5-тризамещенных пирролин-2-онов, в результате чего получены ранее неизвестные 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-оны и их производные, структура которых доказана с помощью современных спектральных методов; применительно к проблематике диссертации результативно **использована** онлайн программа PASS, прогнозирующая спектр биологической активности, на основании которой **проведен** первичный фармакологический скрининг полученных соединений; **установлены** закономерности связи биологической активности синтезированных соединений с их структурой; **обоснована** перспективность дальнейшего поиска биологически активных соединений среди 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов и их производных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что для углубленных фармакологических исследований **рекомендованы** соединения: 1-(2-гидроксиэтил)-4-(4-этоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, обладающий противовоспалительным и анальгетическим действием и 1-(3-гидроксипропил)-4-(4-метоксibenзоил)-5-(4-метоксифенил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-он, проявляющий выраженную антигипоксическую и ноотропную активности; разработанные методы синтеза функциональных производных 1-гидроксиалкил-4-ароил(2-тиеноил)-5-арил-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов **используются** в научно-исследовательской работе кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВПО Пермского государственного национального исследовательского университета и в научно-исследовательской работе и образовательном процессе кафедры общей и биорганической химии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс физических, химических, биологических, статистических и других методов исследования. Структура всех синтезированных соединений подтверждена с помощью современных методов анализа: ИК-, ЯМР ¹H спектроскопии, масс-спектрометрии; выводы по результатам биологической активности статистически достоверны и обоснованы достаточным объемом выборочных совокупностей, апробацией на международных, всероссийских научно-практических конференциях.

Идея исследования базируется на современных подходах к поиску биологически активных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы по методам синтеза, свойствам и биологической активности пиррол-2,3-дионов и продуктов их химических превращений; в осуществлении синтеза ранее неизвестных 1-гидроксиалкилпроизводных 3-гидрокси-3-пирролин-2-онов, анализе

результатов их фармакологического скрининга, обобщении и интерпретации экспериментальных данных; подготовке и опубликовании научных статей и тезисов; написании диссертации и автореферата.

На заседании **09.06.2015** г. диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Короля Андрея Николаевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность 1-гидроксиалкил-4-ацил-5-арил(2-гетерил)-3-гидрокси-3-пирролин-2-онов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой представлено решение научной и практической задачи фармации – направленного поиска биологически активных соединений – потенциальных лекарственных средств, имеющей важное значение для создания отечественных лекарственных препаратов, соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Королю А.Н. ученую степень кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 20 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 18, против 2, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

Л.А. Чекрышкина

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.В. Слепова

09.06.2015 г.