

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

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 13.01.2015 г. № 1

о присуждении Курбатову Евгению Раисовичу, гражданину РФ, ученой степени доктора фармацевтических наук.

Диссертация «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 23.09.2014 г., протокол № 19 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 Курбатов Евгений Раисович 1979 г. рождения, в 2002 г. окончил ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Росздрава».

Диссертацию на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук «Синтез, свойства и биологическая активность производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4(3Н)-онов, хиназолинонов и изучение взаимосвязи структура-активность» защитил в 2006 году в диссертационном совете, созданном на базе ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». Работает доцентом в ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической химии факультета очного обучения ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Научный консультант – доктор фармацевтических наук, Коркодинова Любовь Михайловна, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии факультета

очного обучения, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения.

Официальные оппоненты: Сливкин Алексей Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, ФГБОУ ВПО «Воронежский государственный университет», кафедра фармацевтической химии и фармацевтической технологии, заведующий кафедрой; Халиуллин Феркат Адельзянович, доктор фармацевтических наук, профессор, ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии, заведующий кафедрой; Гейн Людмила Федоровна, доктор фармацевтических наук, доцент, ГБОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. Вагнера» Минздрава России, кафедра общей и биорганической химии, заведующая кафедрой дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Пятигорск, в своем положительном заключении, подписанным Оганесяном Эдуардом Тониковичем, доктором фармацевтических наук, профессором кафедры органической химии, заведующим кафедрой, указала, что диссертация Курбатова Е.Р. представляет собой завершенную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне, в которой представлено решение проблемы фармации – целенаправленного синтеза новых отечественных лекарственных средств на основе поиска новых биологически активных соединений с различными видами активностей; теоретического и экспериментального исследования качественной и количественной зависимости «структура-активность».

Соискатель имеет 39 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 39, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 14. Публикации достаточно полно отражают содержание диссертации.

На автореферат поступили отзывы:

- Егоровой Светланы Николаевны, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации факультета повышения квалификации и

профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; Петрова Александра Юрьевича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Севбо Дмитрия Петровича, доктора фармацевтических наук, профессора, старшего научного сотрудника ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России; Сичко Алика Ивановича, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры аналитической и органической химии ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России; Фомина Анатолия Николаевича, доктора фармацевтических наук, профессора, заведующего кафедрой фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России; Куклина Владимира Николаевича, доктора фармацевтических наук, профессора кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России;

Все отзывы положительные, все рецензенты полагают, что диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича по актуальности, научной новизне, практической значимости, степени обоснованности научных положений, достоверности полученных результатов, уровню апробации соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что Сливкин Алексей Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармацевтической технологии, является ведущим ученым в области фармацевтической химии, имеет публикации по синтезу и оценке качества лекарственных средств; Халиуллин Феркат Адельзянович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии,

является ведущим ученым в области фармацевтической химии, имеет публикации по синтезу и исследованию зависимости «структура – биологическая активность»; Гейн Людмила Федоровна, доктор фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой общей и биоорганической химии, является ведущим ученым в области фармацевтической химии, имеет публикации по синтезу и исследованию качественной зависимости биологической активности соединений от их структуры;

ведущая организация – Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России широко известна достижениями в области синтеза, изучения биологической активности вновь синтезированных соединений, исследования количественной зависимости «структура – биологическая активность», наличием публикаций по направлению диссертационной работы и научные сотрудники которой способны определить научную и практическую ценность диссертации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований

разработаны методики синтеза новых соединений в рядах галогенантраниловых кислот, хиназолин-4(3H)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов на основе реакций ацилирования, амидирования, циклизации, дециклизации и конденсации, по которым получено 213 новых соединений, **изучены** их физико-химические свойства, биологическая активность 135 полученных соединений на пять видов действия;

установлена качественная зависимость биологического действия от структуры соединений и количественная взаимосвязь «структура-анальгетическая активность»;

предложен новый способ структурного моделирования биологически активных соединений с анальгетической активностью на основе теоретически рассчитанных квантово-химических параметров и экспериментально подтвержденных результатов анальгетического действия на вновь синтезированных соединениях, на одно из которых (аллиламид N-(4-метил-бензоил)-5-йодантраниловой кислоты) получен патент РФ;

разработан новый экономически выгодный подход к синтезу 3-аминохиназолин-4(3H)-онов, позволяющий быстро получить целевой продукт с высоким выходом до 90%;

усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантраниловой кислоты, положенная в основу разработанного авторами лабораторного регламента, для серийной наработки биологически активного вещества с целью проведения углубленных фармакологических исследований;

доказана перспективность поиска биологически активных соединений с противомикробным действием среди 2-замещенных-3-R-6-бром(йод)хиназолин-4(3H)-онов; с гипогликемическим, противовоспалительным и анальгетическим в рядах амидов и N'-ацилгидразидов N-ацил-5-бром(йод)антраниловых кислот, и перспективность использования нового способа прогнозирования анальгетической активности для направленного поиска биологически активных веществ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

показана актуальность, целесообразность и перспективность поиска биологически активных соединений с противовоспалительной, анальгетической, гипогликемической и противомикробной активностями в рядах производных галогенантраниловых кислот, хиназолин-4(3H)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов;

на основе **исследования** количественного соотношения «структура - активность» получены многопараметровые уравнения, позволяющие прогнозировать анальгетическую активность для вновь синтезированных соединений;

выявлены низкотоксичные вещества, представляющие интерес для дальнейших исследований: с анальгетической активностью, превышающей действие препарата сравнения метамизола натрия, – аллиламид N-(4-нитро(3-нитро-, 4-метил-)бензоил)-5-йодантраниловой кислоты; с противовоспалительным действием на уровне или превышающем активность препаратов сравнения (диклофенак натрия, натриевая соль мефенамовой кислоты) – бензил(диметил)амид N-(2-фураноил)-5-йодантраниловой кислоты, амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты, на биологическую активность которых получен патент РФ;

изучены факторы, влияющие на повышение выхода, чистоту, количественное содержание амида N-аллилантраниловой кислоты, как потенциального лекарственного средства.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждаются тем, что получена качественная субстанция амида N-аллилантраниловой кислоты, что подтверждают методики испытаний, апробированные с положительной оценкой на предприятиях ЗАО «Медисорб» и «Пермское НПО «Биомед»»;

новый подход к синтезу 3-амино-2-R-6-галогенхиназолин-4(3H)-онов, разработанный автором, используется в научно-исследовательской работе кафедры органической химии Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) для получения новых соединений;

для проведения углубленных исследований в научно-исследовательскую лабораторию биологически активных веществ ЕНИ при ПГНИУ переданы запатентованные аллиламида N-(4-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты, N-(3-нитробензоил)-5-йодантраниловой кислоты и N-(4-метилбензоил)-5-йодантраниловой кислоты, проявляющие анальгетическую активность;

разработанный автором способ прогнозирования анальгетической активности применяется для целенаправленного поиска новых биологически активных веществ в научно-исследовательской работе ПГНИУ;

для проведения углубленных исследований переданы на кафедру фармакологии ГБОУ ВПО ПГФА амиды N-пропионил- и N-бутирил-5-йодантраниловой кислоты, проявляющие противовоспалительное действие;

отдельные фрагменты диссертационной работы использованы в учебном процессе кафедры фармацевтической химии ФОО ГБОУ ВПО ПГФА.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

при экспериментальных работах использовано современное оборудование;

для подтверждения структуры полученных соединений **использованы** современные, объективные инструментальные методы ИК-, ЯМР ¹H – спектроскопия, хроматомасс-спектрометрия;

результаты экспериментальных исследований **обработаны** статистически;

идея исследования базируется на современных подходах к созданию новых биологически активных соединений - потенциальных лекарственных средств.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании и проведении научных экспериментов, интерпретации полученных результатов, их апробации; подготовке публикаций по выполненной работе, установлении количественной зависимости «структура-активность», создании лабораторного регламента, написании диссертации и автореферата.

На заседании 13 января 2015 года диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация Курбатова Евгения Раисовича на тему «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антралиловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиназолин-4(3Н)-онов» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой, на основании выполненных автором исследований, представлено решение научной и практической проблемы фармации – направленного поиска биологически активных соединений – потенциальных лекарственных средств, имеющей важное значение в решении задачи импортозамещения, 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 Курбатову Евгению Раисовичу ученую степень доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 10 докторов наук по специальности 14.04.02, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 17, против – 4, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель

диссертационного совета

Л.А. Чекрышкина

Ученый секретарь

диссертационного совета

Н.В. Слепова

13 января 2015 г.