

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Казанский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru



Россия Федерациясе сәламәтлек
саклау министрлыгынын
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары һөнәри белем бирү дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе

420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kgmu.kcn.ru

ОКПО 01963640, ОГРН 1021602848189, ИНН / КПП 1655007760/165501001

№ 646 12.02. 2016 г.
На № _____ от _____ 2016 г.
Г _____

УТВЕРЖДАЮ

Ректор государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего профессионального
образования «Казанский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, доктор медицинских наук,
профессор

Созинов Алексей Станиславович
«12» февраля 2016 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации *Николаевой Ксении Владимировны* на тему «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Актуальность темы (проблемы).

На протяжении многих лет не ослабевает интерес к химии пиримидинов со стороны химиков-синтетиков. Это связано, прежде всего, с разнообразной биологической активностью, проявляемой производными пиримидина. В связи с этим, работа, посвященная синтезу новых производных метилурацила и

поиску среди них высокоэффективных и малотоксичных биологически активных веществ, является актуальной.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, номер государственной регистрации темы 01200707996 «Изыскание и изучение новых лекарственных средств».

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Диссертантом проведены исследования по синтезу новых производных 6-метилурацила и изучению их биологических свойств. Впервые проведено алкилирование 6- метилурацила этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты, установлены оптимальные условия реакции.

Автором изучена реакционная способность этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы в реакциях гидразинолиза, установлены оптимальные условия реакции. Установлено, что 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотииетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусные кислоты образуют устойчивые соли со щелочами и аминами.

Диссертантом подробно изучено поведение гидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотииетан-3-ил)-урацил-1-ил]-, 2-[3-(1,1-диоксотииетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]-уксусных кислот в реакциях конденсации с ариальдегидами и кетонами, получен ряд неописанных ранее соединений.

Исследование проведено на высоком научном уровне с привлечением современных спектральных методов установления структуры органических соединений. Структуры синтезированных соединений установлены автором на основании ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C - спектроскопии.

Методом ЯМР ^1H обнаружена и изучена *E,Z*-изомерия гидразидов и илиденгидразидов 2-(тиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот.

Проведены исследования биологической активности в ряду илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановые циклы. На основании полученных данных было установлено, что биологическая активность зависит от строения илиденсоставляющей и степени окисления атома серы.

Новизна исследований подтверждена двумя патентами РФ на изобретение: «6-метил-1-(тиетанил-3)урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов» (патент № 2485118) и «5-гидрокси-6-метил-1(тиетанил-3)пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода» (патент №2487129).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения исследования доложены на Международной конференции «Теоретическая химия. От теории к практике» (Пермь, 2012), IV Всероссийском научно-практическом семинаре молодых ученых с международным участием «Современные проблемы медицинской химии. Направленный поиск новых лекарственных средств», (Волгоград, 2012), 78-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Вопросы теоретической и практической медицины», (Уфа, 2013), XX Юбилейном российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013), III Всероссийской конференции по органической химии «ОргХим-2013» (Санкт-Петербург, 2013), I Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых (Москва, 2013).

По теме диссертации опубликовано 28 печатных работ (из них 6 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получены 2 патента РФ на изобретение, разработаны 2 лабораторных регламента на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.03-15 от 27.04.2015) и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-

ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты (ЛР 01963597-09.04-15 от 7.06.2015), применяемых в синтезе биологически активных производных урацила.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Кроме того, достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций подтверждается адекватностью выбора методов исследования, большим массивом полученного экспериментального материала, статистической обработкой данных, корректной трактовкой результатов исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

В результате проведенных исследований синтезированы новые, ранее неописанные производные 6-метилурацила, содержащие тиетановые циклы с различной степенью окисления атома серы. Спектральными методами анализа (ЯМР ^{13}C и ^1H , ИК) установлено строение, а рентгеноструктурным анализом – структура впервые синтезированных тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты и их возможных изомеров. По результатам биологических испытаний выявлены соединения, обладающие гипотензивной, антиоксидантной, противомикробной активностями.

Разработанные способы синтеза тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, установленные закономерности «структура-активность» служат основой для дальнейшего направленного синтеза биологически активных соединений с аналогичной химической структурой.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Основные результаты диссертации, практические рекомендации, касающиеся поиска и синтеза биологически активных веществ, рекомендуется внедрять для использования в научно-исследовательской практике ИОХ УНЦ РАН, ИОХ РАН, химических факультетов медицинских ВУЗов.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном

исследовании целесообразно использовать в учебном процессе кафедр в медицинских и фармацевтических вузах по дисциплине «Фармацевтическая химия».

Замечания по диссертационной работе

При анализе диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны возникли вопросы и замечания:

1. Чем обусловлен выбор соединений для изучения противомикробной активности, антиоксидантных свойств и гипотензивного действия? На токсичность проверялись все вновь синтезированные соединения или также только выборочно?
2. Как проводилась очистка синтезированных соединений? Оценивалась ли возможность проявления полиморфизма?
3. В лабораторных регламентах на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты указана массовая доля основного вещества 97%. Почему не 99%. Изучалось ли влияние примесей на фармакологическую активность?
4. В тексте диссертации встречаются грамматические ошибки (стр. 113 и др.).

Однако указанные замечания не снижают научной и практической ценности диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны.

Заключение.

Диссертационная работа *Николаевой Ксении Владимировны* «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты которой имеют существенное значение для современной фармацевтической химии и фармации в целом.

В исследовании *Николаевой Ксении Владимировны* решена важная современная задача – найдены и синтезированы потенциально биологически активные вещества, изучены их физико-химические характеристики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа *Николаевой Ксении Владимировны* соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – *Николаева Ксения Владимировна* – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 7 от 11 февраля 2016 г.).

Профессор кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук, доцент

Абдуллина Светлана Геннадиевна

«11» февраля 2016г.

