



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

(ФГБОУ ВО СПХФА Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А

Санкт-Петербург, 197376

Телефон: 499-39-00 Факс: (812) 499-39-03

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

29.01.2017 № 28-03

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Федерального
Государственного бюджетного
образовательного учреждения
высшего образования «Санкт-
Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, д.фарм.н.,
профессор

И.А.Наркевич

«29» января 2017

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы Кожухаря Вячеслава Юрьевича на тему: «Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3Н-фуран-2-онов и их биологическая активность», представленной в диссертационный совет Д208.085.06, созданный на базе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность исследования

В настоящее время получено значительное количество N-замещенных 2-амино-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот и их производных различного строения. Учеными Пермской фармацевтической академии показана перспективность поиска среди них новых отечественных фармацевтических субстанций с разными видами фармакологической активности (противовоспалительной, анальгезирующей, противомикробной, местноанестезирующей и др.) и поэтому интерес к данному роду соединений не затухает. Пути конструирования производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот могут быть различными. Это и введение в структуру кислот и их производных потенциальных фармакофорных фрагментов и функциональных групп за счет расширения набора OH-, SH- и NH-нуклеофилов, использовать в качестве синтонов гетероциклы с несколькими электрофильными и нуклеофильными центрами и модификация структуры полученных производных, в частности, получение водорастворимых соединений, для расширения спектра фармакологических испытаний и выхода на новые виды биологического действия.

Важным основанием дальнейшего изучения этого класса соединений является и имеющиеся сведения об их низкой токсичности, ввиду образования продуктов метаболизма, близких по строению к естественным метаболитам живого организма.

Таким образом, направление, выбранное диссертантом, научно-интересно и актуально.

Соответствие содержания диссертации заявленной научной специальности

Тема и содержание диссертационной работы посвященной синтезу, изучению строения и фармакологическому скринингу производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот, на основе 3-имино-3H-фуран-2-онов, соответствуют предметной области и принятой методологии фармацевтической науки.

Научные положения диссертации соответствует паспорту научной специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, области исследования специальности, конкретно 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».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (№ государственной регистрации 01.9.50 007419) и в рамках выполнения проектов РФФИ № 08-03-00488, 11-03-00882-а, 14-03-96016 р_урал_а.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Основные результаты, характеризующие научную новизну исследования состоят в том, что автором впервые:

1. Усовершенствован метод получения с высоким выходом 5-арил-3-арилимино-3H-фуран-2-онов, путем циклизации 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот в присутствии пропионового ангидрида, в место уксусного.

2. Впервые установлено, что реакция 5-арил-3-арилимино-3H-фуран-2-онов со спиртами разной одноатомности, алифатическими и ароматическими тиолами, азотсодержащих нуклеофилами, как алифатического, ароматического и гетероциклического ряда проходят через стадию расщепления связи $O-C^2$, фуранового цикла, что приводит к образованию неописанных ранее гетариламидов и гидразидов 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот, обладающие высокой анальгетической и противовоспалительной активностью.

3. Показано, что направление реакции не меняется при взаимодействии 3-иминофуран-2-онов с морфолином и пиперазином, в результате чего выделены соответствующие 2-(4-ариламино)-1-[пиперазин(морфолин)-1-ил]-4-арилбут-2-ен-1,4-дионы. Для повышения биологической доступности соединений, содержащих фрагмент пиперазина, получены их водорастворимые соли, проявляющие высокое инсектицидное и гемостатическое действие.

4. Выявлено и установлено что выраженную анальгетическую и противовоспалительную активность проявляют 2-(5-R-1,3,4-тиадиазолил) амиды и пиперазиды 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот, содержащие в *para*-положении ариламинного фрагмента электроноакцепторный заместитель. Введение двух электронодоноров в арильный радикал при атоме C^4 и одного электронодонорного заместителя в *para*-положение ариламинного фрагмента 2-ариламино-1-(пиперазин-1-ил)-4-фенилбут-2-ен-1,4-диона гидрохлоридов, способствует существенному увеличению гемостатического действия, в то же время, введение электроноакцепторного заместителя в ариламинный фрагмент, при наличии фенила в положении C^4 , приводит к усилению их инсектицидных свойств.

5. Предложены, с точки зрения авторов, наиболее перспективные и малотоксичные соединения для дальнейшего углубленного исследования : 2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолил) амид 2-(4-бромфениламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты, обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью, превосходящей эффект диклофенака и нимесулида, а также 4-(2,4-диметилфенил)-2-(4-метоксифениламино)-1-[пиперазин-1-ил]бут-2-ен-1,4-диона гидрохлорид, оказывающий гемостатическую активность, превышающую действие этамзилата в 2,2 раза, для которых автор разработал некоторые методики определения их подлинности.

Значимость для науки и практики полученных автором диссертации

Теоретическая значимость диссертации состоит в том, что в результате проведенных исследований усовершенствован метод циклизации N-замещенных 2-амино-4-арил-4-оксобут-2-еновых кислот с образованием 5-арил-3-арилимино-3H-фуран-2-онов в присутствии пропионового ангидрида, позволивший вывести из реакции уксусный (входит в «Список IV прекурсоров...» в ред. Постановления Правительства РФ от 02.07.2015 № 665). Исследована реакционная способность производных 3H-фуран-2-онов с разными нуклеофильными регентами; спиртами, тиолами, а также 5 и 6-ти членными гетероциклическими соединениями, содержащие в своей структуре аминогруппу. Для фармакологической доступности разработаны методы синтеза водорастворимых амидов - 2-(4-ариламино)-1-[пиперазин(морфолин)-1-ил]-4-арилбут-2-ен-1,4-дионон; 4-арил-2-(4-ариламино)-1-[пиперазин-1-ил] бут-2-ен-1,4-дионон гидрохлоридов.

В процессе научной работы синтезировано 122 неописанных в литературе соединения, доказано их строение из них фармакологическому скринингу, совместно с коллегами академии подвергнуто 74 вещества. Выявлены соединения-лидеры, проявляющие высокую анальгетическую, противовоспалительную, гемостатическую, инсектицидную активность при низкой острой токсичности. Установлены определенные закономерности биологического действия от химической структуры веществ, которые могут быть использованы в дальнейшем поиске биологически активных соединений в ряду производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот.

Предложено устанавливать подлинность соединений-лидеров: 2-(5-этил-1,3,4-тиадиазолиламида 2-(4-бромфениламино)-4-оксо-4-фенил-2-бутеновой кислоты и 4-(2,4-диметилфенил)-2-(4-метоксифениламино)-1-[пиперазин-1-ил] бут-2-ен-1,4-дионон гидрохлорида - методом ИК-спектроскопии; чистоту - методом тонкослойной хроматографии.

Внедрение результатов исследования. Результаты научных исследований внедрены в научно-исследовательский и учебный процесс кафедры общей и органической химии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также кафедры природных и биологически активных соединений и научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет», получен патент РФ, поданы 2 заявки на патент РФ на изобретение.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Обоснованность и достоверность полученных результатов проведенного исследования подтверждается комплексным характером диссертации, логичным планированием проведения работы, тщательностью постановки эксперимента, подробным изложением и обсуждением полученных результатов, а также четкостью и полнотой заключительных положений и выводов. Степень достоверности обоснованности определяется достаточным объемом экспериментального материала с помощью использования современных и сертификационных приборов для определения структуры и контроля качества и чистоты синтезированных соединений. Для проведения фармакологического скрининга использовались стандартные утвержденные методики. Все положения, выдвинутые в диссертации, научно обоснованы. Результаты исследования, обобщены и статистически достоверны. Структура работы соответствует поставленным задачам и этапам исследования.

Основные положения исследования доложены на конференциях разных уровней: Всероссийских, региональных и международных конгрессах. Не вызывает сомнения личное участие автора в подготовке научных публикаций.

По теме диссертации опубликовано 24 печатные работы (из них 5 статей в изданиях,

рекомендованных ВАК Минобрнауки России), получен 1 патент РФ на изобретение и поданы 2 заявки на патент РФ. По результатам исследования получены акты Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и кафедры природных и биологически активных соединений и научно-исследовательской лаборатории биологически активных веществ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом, выводов и заключений

Материалы диссертационного исследования изложены на 199 страницах компьютерного набора. Работа состоит из введения, литературного обзора (гл. 1), материалов и методов исследования (гл. 2), обсуждения собственных исследований (гл. 3), экспериментальной химической части (гл. 4), изучения результатов исследования биологической активности синтезированных соединений (гл. 5), заключения, списка литературы, приложений. Диссертация содержит 55 схем, 43 таблицы и 11 рисунков. Библиография включает 199 работ, из которых 54 – на иностранных языках.

Теоретической и методологической основой исследования послужили фундаментальные и прикладные исследования отечественных и зарубежных ученых области синтеза, доказательства строения, изучения биологической активности и установлением связи строения синтезированных соединений и их активности. В целом литературный обзор диссертации достаточно полно характеризует современное состояние проблемы, он аргументирует необходимость проведения данного исследования, соответствует целям и задачам диссертации и заслуживает положительной оценки.

Анализ литературного обзора в диссертации подкреплён научно-теоретическими и экспериментальными лабораторными данными. В экспериментальной части автор использует современные физико-химические методы исследования, включённые в XIII Фармакопею РФ позволяющие установить структуру синтезированных аспирантом соединений и для наиболее биологически-активных разработать методики их подлинности. Следует отметить, что диссертационная работа Кожухаря В.Ю. выполнена в традиционном фармацевтическом формате, при этом использованы методы анализа, адекватные поставленным задачам. Работа проводилась с соблюдением правил научных исследований и основывались на принципах биоэтики.

Каждая глава диссертации представляет собой завершённый этап исследования. Общие выводы и заключение по диссертационной работе соответствуют поставленной цели и задачам.

Диссертация хорошо иллюстрирована и оставляет хорошее впечатление. В работе при обсуждении заимствованных материалов во всех случаях приводятся ссылки на авторов и используемые источники.

Рассмотрев диссертацию, необходимо отметить завершенность исследования и решение задач в полном объеме на достаточно высоком научно-методическом уровне.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Диссертационное исследование имеет научно-практическое значение для дальнейшего целенаправленного синтеза новых биологически активных соединений на основе химических превращений 5-арил-3-арилимино-3H-фуран-2-онов с выходом на перспективные виды фармакологических эффектов, отвечающих современным требованиям.

Рекомендуется:

- применять усовершенствованный метод циклизации производных 2,4-диоксобутановых кислот в 3-иминофуран-2-оны без использования прекурсора - ангидрида уксусной кислоты;

- внедрить разработанные методики синтеза, доказательства структуры и чистоты, а также полученные данные по исследованию биологической активности производных 4-арил-

2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот в учебный процесс по курсу «Фармацевтическая химия» и научно-исследовательскую работу вузов.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автору работы, многое удалось, ему принадлежит ведущая роль в анализе данных литературы по теме диссертационной работы, проведении экспериментальных исследований и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от экспериментально-теоретической реализации поставленных задач до обсуждения в научных публикациях. При написании диссертации автором лично выполнен сбор первичных материалов, осуществлен синтез, доказано строение производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот, установлена зависимость их строения на разные виды биологической активности и предложены методики стандартизации наиболее активных веществ.

Положительно оценивая результаты диссертационной работы в целом, следует задать некоторые вопросы и сделать замечания по содержанию и оформлению работы.

1. Почему автор устанавливает подлинность биологически-активных лидеров из синтезированных соединений только методом ИК спектроскопии и не приводит другие физико-химические методы, причем по тексту диссертации они присутствуют. Предложенный автором химический метод определения подлинности не является фармакопейным.
2. В связи с чем, автор не предлагает методик количественного определения синтезированных субстанций соединений 13г и 18г.
3. Часто в работе при описании масс- спектров, синтезированных автором соединений, он не всегда учитывает изотопный состав атомов хлора и брома входящих в состав синтезированных автором соединений.
4. Не следовало бы автору приводить ссылки на литературные источники 70-80 годов и дублировать оригинальные статьи и тезисы конференций на одну тему. Большое количество ссылок -это не показатель уровня работы.
5. Встречаются неудачные термины ошибки в номенклатуре (дециклизация, амидный карбонил, вместо аминокарбонила, изопропанол- пропанол-2 и др.).
6. Не очень понятно, почему подглава 4.2 идет раньше главы 5?

Вместе с тем, следует отметить, что сделанные замечания, не снижают научную практическую значимость проведенных исследований и не влияет на общую положительную оценку рассматриваемой диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Кожухаря Вячеслава Юрьевича на тему: «Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3Н-фуран-2-онов и их биологическая активность», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным, в рамках поставленных задач, научно-квалификационным исследованием по актуальной теме (проблеме), результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В исследовании Кожухаря Вячеслава Юрьевича решена важная современная научная задача, заключающаяся в синтезе, изучении строения и связи «структура-биологическое действие» производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Кожухаря Вячеслава Юрьевича соответствует требованиям п. 9–14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в ред. постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автор – Кожухарь Вячеслав Юрьевич – заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертационную работу, Кожухаря Вячеслава Юрьевича на тему: «Синтез производных 4-арил-2-ариламино-4-оксобут-2-еновых кислот на основе 3-имино-3Н-фуран-2-онов и их биологическая активность», представленную на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, обсуждён на научном семинаре кафедры фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт - Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 6 от «21» декабря 2016 г.).

Профессор кафедры фармацевтической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доктор
фармацевтических наук (шифр 14.04.02 -
фармацевтическая химия, фармакогнозия)



Владимир Николаевич
Куклин

Заведующий кафедрой фармацевтической химии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, доцент,
кандидат химических
наук (шифр 14.04.02 -
фармацевтическая химия, фармакогнозия)

Подпись руки
удостоверяю
Начальник ОД

Куклин В.Н.
24.12.2016
Гаврилов Н.С.

Ольга Юрьевна
Стрелова

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Санкт - Петербургская государственная
химико-фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А Контактный телефон
с кодом 8(812)499-39-00; адрес электронной почты rectorat.main@pharminnotech.com; web-
сайт организации <http://www.spcpa.ru>.

«21» декабря 2016 г.

Подпись руки *Стрелова О.Ю.*
удостоверяю *21.12.2016*
Начальник ОД *Гаврилов Н.С.*