

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего 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@kazangmu.ru



Россия Федерациясе саламатлек
саклау министрлыгынын
«Казан дәүләт медицина университеты»
югары белем биру федераль дәүләт
бюджет мәгариф учреждениесе
420012, Казан шәһәре, Бутлеров ур., 49
Тел.: (843) 236-06-52, факс: 236-03-93
E-mail: rector@kazangmu.ru

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

№ 6104 18 декабря 2016 г.
На № _____ от _____ 2016 г.
Г _____

«УТВЕРЖДАЮ»

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

Созинов А.С.



» 18 декабря 2016 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕГО УЧРЕЖДЕНИЯ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Казанский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о
научно-практической ценности диссертации Кузнецова Александра
Сергеевича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность
соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-
оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов», представленной на
соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук
по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы

Важнейшей задачей современной фармацевтической химии является
направленный синтез и поиск фармацевтических субстанций на основе новых

синтезированных соединений. Для достижения биологического эффекта необходимо, чтобы в структуре новых исследуемых веществ присутствовали фармакофоры, обладающие высокой липофильностью, например, фрагмент адамантила, что позволяет вводить его производные через биологические мембраны в клетку. В медицинской практике широко используются адамантансодержащие препараты с противовирусной, нейротропной, иммуностимулирующей и др. активностью. Одним из возможных методов введения фрагмента адамантила в другую молекулу является сочетание реакций Штаудингера (первоначальное образование трифенилфосфоранилиденгидразонов) и диаза-Виттига (образование продуктов замещения). Таким образом, используя 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановые кислоты и их циклический лактон - 5-(гет)арилфуран-2,3-дионы, а также трифенилфосфазины на основе адамантаноилдiazометана возможно образование продуктов замещения, содержащих несколько потенциальных фармакофорных фрагментов. Несомненная ценность данного превращения заключается в синтезе соединений, которые невозможно получить другим методом, а лишь при использовании трифенилфосфазинов на основе адамантаноилдiazометана.

Дальнейшее изучение химического поведения 2-{[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2Н)-онов с OH-, SH-, NH-нуклеофилами и ароилкетеном позволяет образовать потенциально биологически активные вещества. Однако превращения с OH-, NH-нуклеофилами и ароилкетеном изучены недостаточно, а с SH-нуклеофилами - ранее не исследованы. Известно несколько полученных ранее 3-гидразоно-5-арилфуран-2(3Н)-онов, содержащих в гидразонофункции только арильный или бензоильный заместители. При этом, у них практически не изучены реакции с нуклеофильными реагентами и не исследована фармакологическое действие.

Таким образом, работа в области синтеза биологически активных соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов, а также выявление связи «структура-биологическое действие веществ» является актуальным.

Целью исследования диссертационной работы Кузнецова А.С. является синтез новых биологически активных соединений в рядах 2(3)-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов и продуктов их химических превращений с OH-, SH-, NH-нуклеофилами, ароилкетеном.

Для этого диссертантом сформулирован и решён ряд задач, позволяющих достичь поставленную цель: осуществлён синтез новых потенциально биологически активных 1-(3-R-адамантан-1-ил)-2-(трифенилфосфоранилиден-гидразоно)этанонов, 2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот и 2(3)-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов; исследованы их сравнительные химические превращения в реакциях с OH-, SH-, NH-нуклеофильными реагентами, ароилкетеном; синтезированы водорастворимые соединения и комплексные производные на основе N-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов и дихлоридов никеля, марганца, кобальта; исследована биологическая активность и выявлены соединения, обладающие противомикробной, противовирусной, анальгетической, противовоспалительной, гипогликемической, гемостатической активностью; изучена взаимосвязь «строение-биологическое действие», а также предложены соединения-лидеры для дальнейших углублённых исследований.

Диссертация выполнена по плану научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации темы 01.9.50 007419.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов

Впервые получены трифенилфосфазины на основе 3-хлор(бром)-

адамантаноилдiazометана и продукты их взаимодействия с 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановыми кислотами. Показана возможность совмещения реакций Штаудингера и диаза-Витига для синтеза 2-{[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-онов. Впервые изучено взаимодействие 2(3)-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов с тиогликолевой кислотой, установлено различное направление атаки нуклеофильного реагента. Выявлено, что 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-оны с ароилкетеном образуют два типа циклических продуктов, в зависимости от условий проведения эксперимента. Проведён сравнительный анализ химического поведения 2- и 3-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов с водой, алифатическими спиртами и ароматическими аминами. Изучено комплексообразование N-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с солями никеля, марганца, кобальта и установлена бидентатная O-O координация исходных гидразидов. Впервые получены водорастворимые 4-(гет)арил-2-{2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноаты натрия.

Выявлено влияние электронодонорных заместителей в арильном радикале на увеличение противомикробного действия 2-[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразинил]-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот, их натриевых солей, а также комплексного производного на основе никеля (II). При этом, в случае натриевых солей соответствующих кислот, дополнительное введение атома галогена в каркасное ядро адамантила приводит также к их высокой гемостатической активности. Установлено, что увеличению анальгетического действия способствуют, помимо наличия электронодоноров в арильном фрагменте 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-онов, дополнительные функциональные группы при атоме C⁴ фуранового цикла.

Поданы 3 заявки на получение патента РФ на изобретение: «2-[2-(3-хлорадамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразино]-4-(2,4-диметоксифенил)-4-оксо-2-бутеновая кислота, обладающая антифлавивирусной активностью» №2015131648/04 (048803) от 29.07.2015; «Бис{3-(4-метилфенил)-1-N²-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиденгидразидо]-1,3-пропандионато}никель, обладающий противомикробной активностью» №2016119072 (029956) от 17.05.2016; «4-(4-Метоксифенил)-2-{2-[2-оксо-(3-хлорадамантан-1-ил)этилиден]гидразинил}-4-оксобут-2-еноат натрия, обладающий гемостатической активностью» №2016127930(043717) от 11.07.2016.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют 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.

Объём и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из 5 глав. Работа изложена на 198 страницах машинописного текста, иллюстрирована 82 схемами, 43 таблицами и 11 рисунками. Список литературы включает 230 работ, из которых 132 - на иностранных языках.

Анализ диссертации по главам.

Во введении автором сформулирована актуальность темы исследования, научная новизна, указана степень разработанности темы, раскрыта теоретическая и практическая значимость работы.

Глава 1 (обзор литературы) содержит обобщающие сведения по методам синтеза трифенилфосфоранилиденгидразонов (трифенилфосфазинов на основе

дiazосоединений), их химическим свойствам и практическому применению полученных соединений.

Глава 2 (материалы и методы исследований) содержит информацию об объектах и методах их исследований. Представлены также методики определения биологической активности, а также возможные методы установления подлинности полученных соединений.

Глава 3 раскрывает сведения по изучению химического поведения соединений 2(3)-[2-(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов с нуклеофильными реагентами: водой, алифатическими спиртами, ароматическими аминами, тиогликолевой кислотой, а также с ароилкетеном.

Глава 4 содержит полное описание методик синтеза всех классов изучаемых соединений с выходными физико-химическими и спектральными данными для отдельных представителей, а также предложены методы установления подлинности и чистоты для 4-(2,4-диметоксифенил)-2-{[2-(3-хлорадамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]-гидразинил}-4-оксобут-2-еновой кислоты 4-(4-метоксифенил)-2-{2-[2-оксо-(3-хлорадамantan-1-ил)этилиден]-гидразинил}-4-оксобут-2-еноата натрия, как соединений, обладающих высокой биологической активностью и рекомендованных для дальнейшего изучения.

В главе 5 автором приведены данные по биологической активности синтезированных соединений, выделены соединения, обладающие высокой противомикробной, антифлавивирусной, анальгетической, противовоспалительной, гемостатической активностью.

В приложении представлены 3 акта внедрения в учебный и научно-исследовательский процесс.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Основные положения исследования доложены на Международных, Всероссийских и региональных конференциях и конгрессах.

По теме диссертации опубликована 24 печатных работы (из них 5 статей в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России), поданы заявки на три патента РФ на изобретение.

Исследование новых биологически активных соединений в рядах 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов проводилось комплексно, с использованием современных приборов и методов: ИК- и ЯМР ^1H -спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, тонкослойная хроматография, а также фармакологические методы.

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Рекомендации по использованию результатов и выводов.

Диссертационная работа Кузнецова А.С. имеет высокое теоретическое и практическое значение, вносит существенный вклад в решение такой важной для отечественной фармации проблемы как открытие биологически активных соединений среди новых синтезированных веществ, что согласуется с программой по развитию фармации и медицины «Фарма-2020».

Основные результаты диссертации внедрены в научно-исследовательскую и учебную работу кафедры биологической 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».

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании по методам синтеза, доказательства структуры и чистоты,

биологической активности целесообразно использовать в учебном процессе по курсу «Фармацевтическая химия» и научно-исследовательской работе ВУЗов.

Замечания, предложения и вопросы по содержанию и оформлению работы

Диссертационная работа Кузнецова А.С. написана в соответствии с ГОСТ 7.0.11-2011. Оценивая работу в целом положительно, считаем необходимым указать некоторые замечания по работе:

1. В тексте диссертации не указано, почему в качестве заместителей в адамантильном фрагменте были использованы только галогены хлор и бром?
2. По какой причине для изучения антифлавивирусной активности были выбраны соединения 3м и 6в?
3. В главе 5 для каждой изученной биологической активности приводится корреляционная зависимость увеличения или ослабления эффекта при введении галогена в третье положение фрагмента адамантила. В то же время, галоген может присутствовать и в арильном радикале полученных веществ, однако его влияние на активность изучено только при скрининге противовоспалительной активности. С чем это связано?
4. Для нескольких соединений, в частности, у веществ 6б, 8а, 8в, 9д, 15г, 15е, 15з, 18г, 18ж, полученных автором, отсутствуют данные ЯМР ^1H спектров. В работе также замечены ряд опечаток и стилистически неверных выражений, что не влияет на общее положительное восприятие диссертационного исследования.

Заключение.

Диссертационная работа Кузнецова Александра Сергеевича «Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамantan-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов», представленная на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием по актуальной теме, результаты

которой имеют существенное значение для современной фармации в поиске новых биологически активных веществ среди синтезированных соединений.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Кузнецова Александра Сергеевича 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, а её автор – Кузнецов Александр Сергеевич заслуживает присуждения учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв на диссертацию обсуждён на заседании кафедр фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии и общей и органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4 от 26 декабря 2016 г.).

Профессор кафедры фармацевтической химии с курсом аналитической и токсикологической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор фармацевтических наук, 14.04. 02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, доцент



Абдуллина Светлана Геннадиевна

sc-prorector@kgmu.kcn.ru

(843) 236-06-52

420012, Россия, Республика Татарстан,
г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

Подпись профессора Абдуллиной С.Г. и указанные сведения заверяю: проректор по научной и инновационной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор

Мустафин Ильшат Ганиевич

«17» декабря 2016 г.