

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

«Пермская государственная
фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации

(ФГБОУ ВО ПГФА Минздрава России)

Юридический адрес: ул. Екатерининская, 10
г. Пермь, 614990

Почтовый адрес: ул. Полевая, д.2, г. Пермь, 614990

Тел/факс (342) 233-55-01; 236-90-50

E-mail: perm@pfa.ru; <http://www.pfa.ru>

ИНН 5902291011; КПП 590201001

26.11.2024 № 002/1072

На _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного
образовательного учреждения
высшего образования

«Пермская государственная
фармацевтическая академия»

Минздрава России,

кандидат биологических наук, доцент

В.Г. Лужанин

« 26 » ноября 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы

Трухановой Юлии Александровны

**«ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С,N-ДИАРИЛФОРМАМИДИНОВ С АНГИДРИДАМИ
ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ - ПУТЬ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕ-
СКИ АКТИВНЫХ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНИМИДА,
ФТАЛИМИДА И ГЛУТАРИМИДА»,**

представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по
научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацев-
тические науки)

Актуальность темы исследования

Получение высокофункционализированных гетероциклических структур является важной задачей современного органического синтеза, что в дальнейшем позволяет рассматривать их как строительные блоки для создания новых биологически активных органических соединений. Отдельной задачей является модификация, в том числе гетероциклизация, тех структур, которые уже показали себя как перспективные биологически активные соединения. В связи с этим интересным направлением является химическая модификация С,N-диарилформамидинов, хорошо зарекомендовавших себя в медицинской химии.

Известно, что С,N-диарилформамидины обладают выраженной анальгезирующей активностью. Они также проявляют противовоспалительную, антимикроб-

ную, противогрибковую и антикоагулянтную активности. Однако данные производные являются достаточно токсичными соединениями ($LD_{50} = 10-650$ мг/кг), что накладывает ограничения на их прямое использование. При этом *C,N*-диарилформамидины могут выступать в качестве как моно-, так и бинуклеофильных реагентов. Взаимодействие данных объектов с моно- и полиэлектрофильными соединениями приводит к различным ациклическим либо же гетероциклическим соединениям, сохраняющим общий структурный мотив *C,N*-диарилформамида. При этом зачастую сохраняется, но модифицируется биологическая активность получаемых продуктов.

В этом смысле, взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарной, глутаровой, фталевой) интересно как с точки зрения получения новых классов производных *C,N*-диарилформамида, так и с точки зрения разработки новых эффективных и малотоксичных лекарственных субстанций.

В литературе отсутствуют сведения о взаимодействии *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (помимо публикаций автора), приводящих к получению производных сукцинимида, фталимида, глутаримида.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по теме «Получение и изучение фармакологического действия биологически активных веществ (БАВ) с целью создания инновационных лекарственных средств» (государственная регистрация №01201252027).

Цель и задачи исследования

Целью работы является изучение методов получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида.

Для этого предстояло решить следующие задачи:

1. Разработать лабораторные способы получения новых *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида на основе реакции ацилирования *C,N*-диарилформаминаминов янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами.

2. Доказать строение и индивидуальность синтезированных соединений с помощью физико-химических методов анализа: РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, ТСХ.

3. Установить потенциал биологической активности полученных соединений путем компьютерного анализа с помощью программ GUSAR и PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances).

4. Определить острую токсичность и провести изучение биологической активности синтезированных веществ *in vivo*. Установить взаимосвязь «строение - биологическая активность».

5. Изучить физико-химические свойства соединений с наилучшим профилем безопасности и эффективности в рамках разработки подходов к аттестации первичных стандартных образцов.

Научная новизна исследования

Настоящая работа является первым целенаправленным исследованием реакций *C,N*-диарилформаминаминов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами), в ходе которого было синтезировано 64 ранее неизвестных гетероциклических соединения, доказано их строение.

На основании изученных физико-химических свойств, включая хроматографическое поведение, разработан полный спектр аналитических методик для аттестации первичных стандартных образцов и контроля качества наиболее активных соединений. Кроме того, проведена валидация некоторых наиболее значимых методик.

Изучена острая токсичность и биологическая активность 15 производных сукцинимида, фталимида, глутаримида.

Проведена аттестация первичного стандартного образца нового соединения с наилучшим профилем эффективности-безопасности.

Показано, что взаимодействие *C,N*-диарилформаமிдинов с ангидридами янтарной, глутаровой и фталевой кислот позволяет получить *N*-замещенные пирролидин-2,5-дионы с выходами от 24 до 93%, *N*-замещенные пиперидин-2,6-дионы с выходами от 46 до 88%, *N*-замещенные изоиндолин-1,3-дионы с выходами от 26 до 89%, соответственно.

Установлено, что акцепторные заместители R1 и R2 в орто- или пара-положениях *C,N*-диарилформамидинов при взаимодействии последних с ангидридами кислот, приводят к снижению выхода целевых продуктов.

Установлено, что прогноз острой токсичности в программном обеспечении GUSAR для циклических имидов коррелирует с данными эксперимента *in vivo*. Данные соединения являются мало или практически нетоксичными.

Выявлено, что полученные соединения проявляют высокую анальгезирующую и противовоспалительную активности, при этом наиболее активным является 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион. Проведена аттестация первичного стандартного образца 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-диона.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно пунктам:

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;

2. Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств;

3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны лабораторные методы синтеза новых ранее не описанных N-замещенных производных сукцинимиды, фталимида, глутаримида. По результатам оценки острой токсичности и биологической активности полученных соединений наиболее перспективным соединением оказался 2-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион. Для него разработан первичный стандартный образец.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс (акт внедрения от 22.05.2024 г.) и научно-исследовательскую деятельность (акт внедрения от 06.05.2024 г.) кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность результатов диссертационной работы подтверждается тем, что в ней использованы современные методы исследования, современное аппаратное и приборное оснащение. В работе методологический подход базируется на выполнении комплекса теоретических, синтетических, технологических, физико-химических и фармакологических методов исследований, обеспечивающих получение качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств. Результаты исследований статистически обработаны.

Личный вклад автора

Все экспериментальные исследования выполнены лично автором или при его непосредственном участии с соавторами научных публикаций. Доля личного участия в общем объеме работ составляет не менее 90%. Автор непосредственно участвовал в обсуждении цели и задач исследования, в разработке плана эксперимента, интерпретации полученных результатов, осуществлял написание статей и текста диссертационной работы.

Публикации и апробация

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 4 статьи в изданиях, включенных в международные наукометрические базы данных Scopus и Web of science. Получен патент РФ на изобретение.

Кроме того, результаты работы представлены на XI Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2021); Международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 2021); всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Аспирантские чтения – 2021: молодые ученые – медицине» (Самара, 2021); The 25th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (Сантьяго-де-Компостела, 2021); XII Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего» (Санкт-Петербург, 2022); III международной научно-практической конференции, посвященной 85-летию ташкентского фармацевтического института «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы» (Ташкент, 2022); 3-й Международной конференции, посвященной 110-летию доктора биологических наук, профессора А.П. Бресткина (Санкт-Петербург, 2022); Научно-методическая конференция с международным участием «Сандеровские чтения», посвященная памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера (Санкт-Петербург, 2023); 1-ой республиканской научно-практической конференции с международным участием «актуальные вопросы и тенденции развития современной фармацевтической отрасли» (Ташкент, 2023); XIII всероссийская научная конференция «Молодая фармация – потенциал будущего» с международным участием (Санкт-Петербург, 2023); 9-й Международной научно-методической конференции «Фармообразование-2023» (Воронеж, 2023).

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Трухановой Ю.А. изложена логично и последовательно, экспериментальные работы спланированы грамотно и направлены на решение поставленных задач. Работа изложена на 204 страницах компьютерного набора, состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения результатов собственных экспериментов, экспериментальной части и выводов, содержит 32 таблицы и 36 рисунков. Библиография включает 129 ссылок.

Во **введении** автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

В **первой главе** приведены литературные данные методов синтеза азаетероциклов на основе *C,N*-диарилформамидинов с описанием предполагаемых механизмов реакций и реакционной способности исходных субстратов в исследуемых реакциях. Рассмотрена биологическая активность представителей различных классов соединений, получаемых из *C,N*-диарилформамидинов.

Вторая глава посвящена синтезу и строению новых *N*-замещенных производных циклических имидов: сукцинимидов, фталимидов, глутаримидов. Здесь содержится описание методик исследования.

В **третьей главе** говорится о биологической активности синтезированных соединений. В частности, установлено, что все анализируемые соединения обладают выраженной анальгезирующей активностью, при этом наибольшая выраженность действия наблюдается при введении электроноакцепторных заместителей у производных фталимида.

Четвертая глава посвящена разработке первичного стандартного образца. Методология аттестации первичного стандартного образца приведена на примере представителя ряда пирролидин-2,5-диона с целью алгоритмизации аналитического сопровождения и подхода к аттестации данного класса соединений для дальнейшего трансфера разработанной методологии на схожие объекты.

В **пятой главе** содержится оценка примененных методов и методик, а также представлена характеристика и спектральные данные полученных соединений.

Заключение диссертации полностью отражает содержание работы, сформулировано четко и логично.

В **приложениях** приведены акты внедрения результатов диссертационного исследования в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры органической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Также здесь размещена копия патента на изобретение.

Работа изложена грамотным научным языком, характеризуется логичностью построения эксперимента и обоснованностью выводов.

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации

Несомненным достоинством диссертационной работы является иллюстрирование представленного материала: наличие большого количества рисунков, таблиц, схем и графиков, отражающих результаты проведенных исследований. Диссертация построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют заявленным целям.

Есть небольшие замечания по структурному оформлению работы. По какой-то причине глава «Литературный обзор», фактически начинающаяся с 12-й страницы, в оглавлении размещена под порядковым номером «1». То есть первая глава «Обозначения и сокращения», а также «Введение» оказались пронумерованы отдельно, а дальше началась новая нумерация. Это внесло некоторую путаницу.

В литобзоре даны методы синтеза гетероциклов (имидазолы и др.), но нет ссылок на классические работы и источники.

Высказанные замечания не принципиальны и не влияют на общую положительную оценку диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты проведенных исследований представляют практический интерес для фармацевтической отрасли с точки зрения обеспечения отечественного здраво-

охранения новыми препаратами анальгезирующего и противовоспалительного действия. Кроме того, материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе при подготовке фармацевтических кадров в высших учебных заведениях, а также в научно-исследовательских лабораториях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Учитывая все вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны на тему «Взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот – путь к созданию новых биологически активных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики.

В диссертации решена актуальная научная задача по изучению методов получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида. Настоящая работа является первым целенаправленным исследованием реакций *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами), в ходе которого было синтезировано 64 ранее неизвестных гетероциклических соединения, доказано их строение.

На основании изученных физико-химических свойств, включая хроматографическое поведение, разработан полный спектр аналитических методик для аттестации первичных стандартных образцов и контроля качества наиболее активных соединений. Кроме того, проведена валидация некоторых наиболее значимых методик.

Изучены острая токсичность и биологическая активность 15 соединений.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны соответствует

требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Труханова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры общей и органической химии ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (протокол № 4 от 22 ноября 2024 г.).

Профессор кафедры общей
и органической химии
ФГБОУ ВО «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая
химия, фармакогнозия), профессор

Михайловский А.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Пермская государственная
фармацевтическая академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Почтовый адрес: 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Полевая, 2.
Тел./факс: +7 (342) 233-55-01; e-mail: neorghim@pfa.ru сайт организации: <http://pfa.ru>

26 ноября 2024 г.

