

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу 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», представленную в диссертационный совет 21.2.063.01, созданный на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы исследования

Представленная на отзыв диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны посвящена изучению методов синтеза, строения, свойств и биологической активности ранее неописанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида.

Актуальность исследования не вызывает сомнений, поскольку одной из важных задач современного органического синтеза и фармацевтической химии является получение высокофункционализированных гетероциклических структур, на основе которых могут быть разработаны перспективные соединения с анальгезирующим и противовоспалительным действием.

Взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарной, глутаровой, фталевой) интересно как с точки зрения получения новых классов производных *C,N*-диарилформамидина, так и с точки зрения разработки новых эффективных и малотоксичных биологически активных веществ. Необходимо отметить, что в литературе отсутствуют сведения о взаимодействии *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот, приводящем к получению производных сукцинимида, фталимида и глутаримида.

Таким образом, исследование реакций *C,N*-диарилформаминамов с ангидридами дикарбоновых кислот, разработка методик синтеза новых производных сукцинимидов, фталимида и глутаримида, а также их фармакологический скрининг с целью поиска среди них перспективных лекарственных средств, является важной научной задачей фармацевтической химии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия, а именно: пунктам 1, 2 и 3.

Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов

В соответствии с поставленной целью и задачами автором впервые исследованы реакции *C,N*-диарилформаминамов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами). Установлено, что в результате образуются *N*-замещенные пирролидин-2,5-дионы, пиперидин-2,6-дионы и изоиндолин-1,3-дионы. Показано, что наличие акцепторных заместителей R^1 и R^2 в *орто*- или *пара*-положениях бензольных колец *C,N*-диарилформаминамов приводит к снижению выхода целевых продуктов при взаимодействии с ангидридами кислот.

Всего синтезировано 64 ранее неизвестных гетероциклических соединения, доказано их строение. Для 15 производных сукцинимидов, фталимида и глутаримида изучена острая токсичность, противовоспалительная и анальгетическая активность. Показано, что синтезированные соединения по данным эксперимента *in vivo* являются мало или практически нетоксичными, что коррелирует с прогнозом острой токсичности в программном обеспечении GUSAR. В результате фармакологического скрининга найдено соединение с анальгезирующей и противовоспалительной активностью, превышающей препарат сравнения, - 2-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион, для которого проведена аттестация первичного стандартного образца.

Новизна исследований подтверждается получением 1 патента РФ на изобретение № 2807909 «1-(фенил{фенилимино}метил)пиперидин-2,6-дион и способ его получения».

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России по теме «Получение и изучение фармакологического действия биологически активных веществ (БАВ) с целью создания инновационных лекарственных средств» (государственная регистрация №01201252027).

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждена большим объемом экспериментальных данных, полученных с использованием комплекса современных физико-химических методов анализа: ЯМР-спектроскопия, РСА, масс-спектрометрия, ВЭЖХ, ТСХ. Проведена статистическая обработка экспериментальных данных в соответствии с требованиями ГФ XV издания.

Полученные выводы и практические рекомендации четко сформулированы, аргументированы и логически вытекают из результатов выполненных исследований.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Проведенные исследования позволили автору разработать лабораторные методики синтеза новых ранее неописанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида, глутаримида. Для наиболее перспективного соединения - 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-диона - разработан первичный стандартный образец, разработаны аналитические методики и проведена его аттестация.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс и научно-исследовательскую деятельность кафедры органической химии федерального

государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики

Результаты проведенных исследований представляют практический интерес для фармацевтической отрасли с точки зрения разработки отечественных препаратов анальгезирующего и противовоспалительного действия. Материалы диссертации могут быть использованы в учебном процессе при подготовке фармацевтических кадров в высших учебных заведениях, а также в научно-исследовательских лабораториях.

Личный вклад автора

Как указано автором в диссертационной работе, все экспериментальные исследования выполнены лично автором либо при его непосредственном участии. Доля личного участия составила не менее 90%. Автор непосредственно участвовал в обсуждении цели и задач исследования, разработке плана эксперимента, интерпретации полученных результатов, написании статей и текста диссертации.

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

Диссертация изложена на 204 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, 4-х глав собственных исследований, заключения, списка литературы, включающего 129 источников и приложений. Диссертация проиллюстрирована 36 рисунками и 32 таблицами.

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

Первая глава диссертационной работы посвящена литературному обзо-

ру по методам синтеза азаетероциклов на основе *C,N*-диарилформамидинов, приводится описание предполагаемых механизмов реакций и реакционной способности исходных субстратов.

Во второй главе приводится обсуждение результатов изучения реакций получения и оптимизации способов синтеза *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида, глутаримида, а также доказательство их строения.

Третья глава посвящена изучению острой токсичности и фармакологической активности синтезированных соединений с использованием методов *in silico* (прогноз биологической активности и токсичности) и *in vivo* (анальгетическая и противовоспалительная активность).

В четвертой главе приводятся результаты разработки первичных стандартных образцов; подходы к их аттестации на примере представителя сукцинимида для дальнейшего переноса разработанной методологии на схожие объекты.

В пятой главе приведены экспериментальные данные, методы анализа, приборы и оборудование, общие методики получения синтезированных соединений, их характеристика и спектральные данные.

Завершает диссертационную работу заключение, которое соответствует основным результатам исследования, и раскрывает поставленные цели и задачи. Работа изложена грамотным научным языком, диссертация построена логично, выводы по главам и общие выводы полностью соответствуют заявленным целям.

В приложениях приведены акты внедрения результатов диссертационного исследования, копия патента на изобретение.

Основные положения и результаты работы доложены на научных конференциях различного уровня. 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 междуна-

родные наукометрические базы данных Scopus и Web of science. Получен 1 патент РФ на изобретение.

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

1. Написан большой (65 страниц) обзор по реакциям гетероциклизации *C,N*-диарилформаминаминов. Как он связан обсуждаемыми далее с реакциями *C,N*-диарилформаминаминов с дикарбоновыми кислотами? Известны ли подобные реакции для бензаминаминов?

2. Согласно данным ВЭЖХ (рис.3, стр. 70) через 40 мин от начала реакция *N*-фенилбензаминадина 1а с 2-кратным мольным избытком янтарного ангидрида исходное соединение на хроматограмме не регистрируется. Почему Вами предлагается время реакции 2 ч?

3. В экспериментальной части (глава 5) указано, что соединения 3 и 8 отнесены к *Z*-изомерам относительно иминной связи, например, (*Z*)-1-(фенил[фенилимино]метил)пирролидин-2,5дион (3а). Каким образом было установлено их строение? Какими изомерами являются *N*-замещенные производные фталимида 5?

4. В ЯМР ¹H-спектре соединения 5а (рис. 10) сигналы ароматических протонов с химическими сдвигами 8,03 м.д., 7,64 м.д., 7,54 м.д., 7,26 м.д., 7,03 м.д. и 6,82 м.д. (стр.85) отнесены к 2 дублетам и 3 триплетам, хотя на рисунке они имеют большее расщепление. Также значения их химических сдвигов немного отличаются от данных, приведенных в экспериментальной части на стр.156.

5. В ЯМР ¹³C-спектрах, приведенных в экспериментальной части, отсутствует отнесение сигналов, хотя в главе 2 они приведены для некоторых соединений.

6. На мой взгляд, следовало привести в работе ИК-спектры всех синтези-

рованных соединений, а не только первичных стандартных образцов.

7. Имеются также стилистические погрешности и недочеты в оформлении. Например, в диссертационной работе разделы «Обозначения и сокращения» и «Введение» оказались пронумерованы отдельно от всей остальной работы. На стр. 122 указано, что устанавливали содержание о-ксилола, а в табл.23 приводится тетрагидрофуран. В разделе диссертации 4.1.2 «Валидация методики количественного определения основного вещества методом ВЭЖХ» при исследовании сходимости максимально допустимое относительное стандартное отклонение указано 2%, а должно быть 0,85%.

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата и печатных работ соответствует материалам диссертации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, 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», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение важной научной задачи по синтезу новых перспективных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида, результаты которой имеют существенное значение для развития фармацевтической

науки и практики.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности 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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Заведующий кафедрой фармацевтической,
аналитической и токсикологической химии
федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
450008, г. Уфа, ул. Ленина, д.3,
+79191591308, klen_elen@yahoо.com
доктор фармацевтических наук
(14.04.02 – фармацевтическая химия,
фармакогнозия), доцент

Клен Елена Эдмундовна

28.11.2024

