

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 исследований. *C,N*-диарилформамидины обладают выраженной анальгезирующей активностью, а также противовоспалительной, антимикробной, противогрибковой и антикоагулянтной. Однако эти производные - достаточно токсичны ($LD_{50} = 10-650$ мг/кг), что накладывает ограничения на их прямое использование. При этом *C,N*-диарилформамидины могут выступать в качестве как моно-, так и бинуклеофильных реагентов. Поэтому 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 лекарственных субстанций.

До публикаций автора диссертационной работы на данную тему в литературе не было сведений о взаимодействии *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот, приводящих к получению производных сукцинимида, фталимида, глутаримида.

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ФГБОУ ВО «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. Автор работы изучила методы получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида. Для этого решались задачи по:

- разработке лабораторных способов получения новых *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида на основе реакции ацилирования *C,N*-диарилформамидинов янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами;
- доказательству индивидуальности синтезированных соединений с помощью физико-химических методов анализа: РСА, ЯМР-, ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии, элементного анализа, ТСХ;
- установлению потенциала биологической активности полученных соединений путем компьютерного анализа с помощью программ GUSAR и PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances);
- определению острой токсичности и изучения биологической активности синтезированных веществ *in vivo*. Установить взаимосвязь «строение - биологическая активность»;
- изучению физико-химических свойств соединений с наилучшим профилем безопасности и эффективности в рамках разработки подходов к аттестации первичных стандартных образцов.

Научная новизна исследования. Работа Трухановой Ю.А. – первое целенаправленное исследование реакций *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот (янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами). В процессе исследования были синтезированы 64 новых гетероциклических соединения, доказано их строение, разработан полный спектр аналитических методик для аттестации первичных стандартных

образцов и контроля качества наиболее активных соединений, проведена валидация некоторых наиболее значимых методик.

Также изучена токсичность и биологическая активность 15 производных сукцинимиды, фталимида, глутаримида, проведена аттестация первичного стандартного образца нового соединения с наилучшим профилем эффективности-безопасности.

В частности, автор работы выяснила, что взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов 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. Замечено, 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.

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

В целом было выявлено, что полученные соединения имеют высокую анальгезирующую и противовоспалительную активность, при этом самым эффективным с этой точки зрения оказался 2-([4-нитрофенил]имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион. Для него был разработан и аттестован первичный стандартный образец.

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. Автор диссертации разработала лабораторные методы синтеза новых ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида, глутаримида. Оценка острой токсичности и биологической активности полученных соединений показала, что наиболее перспективное соединение - 2-({[4-нитрофенил]имино}(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион. Для него разработан первичный стандартный образец. 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.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертационное исследование выполнено на высоком научном уровне. Использован комплекс теоретических, синтетических, технологических, физико-химических и фармакологических методов исследований, обеспечивающих получение эффективных и безопасных лекарственных средств. Применено современное технологическое и аналитическое оборудование. Результаты исследований статистически обработаны.

Личный вклад автора в общем объеме работ составляет не менее 90%. Все экспериментальные исследования выполнены лично автором либо при его непосредственном участии с соавторами научных публикаций. Автор лично выполнила основные этапы диссертационного исследования: провела поиск, систематизацию, обобщение литературных данных, подготовила и провела экспериментальные работы, обработала и проанализировала

полученные результаты, оформила диссертацию и автореферат, а также представляла основные результаты исследований на научно-практических конференциях всероссийского и международного уровня.

Публикации. 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.

Общая характеристика диссертационной работы. Материал изложен на 204 страницах машинописного текста формата А4, 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** соискателем обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, представлены основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава посвящена теоретической проработке возможных реакций *C,N*-диарилформамидинов с получением гетероциклических структур, описаны возможные механизмы химических реакций, рассмотрено влияние заместителей *C,N*-диарилформамидинов на получаемые продукты и скорость протекания процесса.

Вторая глава посвящена экспериментальным изысканиям по получению производных циклических имидов по реакции *C,N*-диарилформамидинов с янтарным, фталевым и глутаровым ангидридами. Описаны оптимизационные процедуры и сделано заключение о наиболее оптимальных условиях синтеза. Доказано строение полученных соединений.

В **третьей главе** приводятся данные исследования биологической активности, а именно анальгезирующей и противовоспалительной. Сделано заключение о наиболее перспективной молекуле, которая обладает низкой

токсичностью и анальгезирующей и противовоспалительной активностями, превышающими по силе действия используемые препараты сравнения. При этом в данном исследовании самым активным был признан 2-({4-нитрофенил}имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион 5g, являющийся производным фталимида.

Четвертая глава посвящена разработке аналитических методик и аттестации первичных стандартных образцов новых производных циклических имидов. На примере представителя ряда сукцинимидов разработана методология аттестации стандартного образца, которая затем перенесена на наиболее активную молекулу. Описывается аттестация 2-({4-нитрофенил}имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-диона с предоставлением значения аттестуемой величины с неопределенностью анализа.

В **пятой главе** приведен полный перечень и описание методик, используемых в ходе выполнения диссертационного исследования, а также приведены спектральные данные синтезированных молекул.

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 государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Также здесь размещена копия патента на изобретение.

Достоинства и недостатки по содержанию, оформлению, общая оценка диссертации. Материал диссертационного исследования Трухановой Ю.А. изложен грамотным научным языком, логично и последовательно, экспериментальные работы спланированы грамотно и направлены на решение поставленных задач.

Тем не менее, при прочтении диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Насколько представляется целесообразным вести синтез целевых имидов с применением реагентов, облегчающих ацилирование, например, дициклогексилкарбодиимидом или его аналогами?
2. Не улавливается система нумерации синтезированных соединений, а именно для номеров вида 3hl, 5hm.
3. Для производных имидамидов терефталевой кислоты 3p,q, 5p,q, 8r указанный в таблицах 4, 5 и 6 заместитель R^2 отсутствует на соответствующих схемах, а название заместителя R^1 не соответствует изображенному.
4. При оценке анальгезирующей активности на модели «уксуснокислые корчи» в тексте указана доза метамизола натрия 168,57 мг/кг, а в таблице 9 – 100 мг/кг.
5. Чем обусловлен выбор доз в исследовании анальгезирующей и противовоспалительной активности для исследуемых соединений? В эксперименте с анальгезирующей активностью у разных соединений проверялись дозы 20 или 100 мг/кг. Это затрудняет интерпретацию результатов и анализ взаимосвязи структуры и активности.

Приведенные вопросы и замечания, однако, носят частный и уточняющий характер и не затрагивают выводов и результатов диссертации

Рекомендации по использованию результатов для науки и практики. Результаты исследований представляют практический интерес для фармацевтической отрасли с точки зрения обеспечения отечественного здравоохранения новыми препаратами анальгезирующего и противовоспалительного действия. Кроме того, материалы диссертации уже используются в учебном процессе при подготовке фармацевтических кадров в высших учебных заведениях, а также в научно-исследовательских лабораториях: они 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.

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 научная задача, состоящая в получении ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида, изучении их строения, свойств и биологической активности.

В соответствии с обозначенной актуальностью темы диссертационной работы достигнута поставленная цель и решены необходимые задачи по изучению методов получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида. Данная работа, по праву, представляет собой первое целенаправленное исследование реакций *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот с получением производных циклических имидов: сукцинимидов, фталимидов, глутаримидов с характеристикой полученных соединений с помощью физико-химических методов анализа.

Изучена острая токсичность и биологическая активность 15 новых производных сукцинимида, фталимида, глутаримида и выявлено наиболее активное и наименее токсичное соединение.

Кроме того, разработан полный спектр аналитических методик для аттестации первичных стандартных образцов и контроля качества наиболее активных соединений. Проведена валидация некоторых наиболее значимых методик.

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.

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ОППОНЕНТ

Шутов Роман Вадимович,
владелец продукта
департамента разработки инновационных малых молекул
акционерного общества «Биокад»,
кандидат фармацевтических наук
(15.00.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия)

«27.11.2024»



Шутов Р.В.

Акционерное общество «Биокад», департамент разработки инновационных малых молекул.
Почтовый адрес: 198515, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи., 34-А.
Телефон: +79217962413;
e-mail: shutovrv biocad.ru.