

## ОТЗЫВ

официального оппонента заведующего кафедрой фармацевтической химии факультета очного обучения государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения, доктора фармацевтических наук, профессора **Коркодиновой Любови Михайловны** по диссертации *Николаевой Ксении Владимировны* на тему «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

### *1. Актуальность выполненного исследования*

Современный арсенал высокоэффективных лекарственных препаратов насчитывает сотни тысяч наименований, но в основе всего многообразия препаратов лежит немногим более 10 тысяч лекарственных средств. Более 70% из них составляют гетероциклические соединения, главным образом азотсодержащие. Особое место среди них занимают пиримидиновые соединения, в частности, производные урацила, молекулы которых проявляют широкий спектр фармакологические действия с высоким уровнем активности и низкой токсичностью.

Производные урацила широко распространены в природе и входят в состав РНК, составляя основу низкомолекулярных биорегуляторов, участвующих в биохимических процессах. На основе пиримидин-2,4-диона созданы лекарственные препараты анаболического, противоопухолевого, иммуномодулирующего, противовирусного и гипотензивного действия, которые находят широкое применение в медицине.

По этой причине актуальность темы диссертационной работы Николаевой Ксении Владимировны, посвященной разработке методов синтеза новых биологически активных соединений среди производных (6-метилурацил-1-ил) уксусных кислот, содержащих тиетановый, 1-оксо- и 1,1-диоксотиетановый циклы не вызывает сомнений.

## 2. Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые подобраны оптимальные условия алкилирования 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. Установлено, что для сохранения в своей структуре тиетановых циклов синтез этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот целесообразно проводить в системе  $K_2CO_3$  – полярный растворитель при 7-ми часовом нагревании.

Николаевой К.В. исследованы реакции гидразинолиза тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. Показано, что максимальные выходы соответствующих гидразидов зависят от соотношения реагентов, времени проведения и температуры процесса. Диссертантом разработаны препаративные методики синтеза солей и илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления атома серы.

Особую научную ценность диссертационной работы Николаевой К.В. представляет подтверждение методом спектроскопии ЯМР существование *цис-транс*-изомерии 1-оксотиетансодержащих производных, *E,Z*-изомерии гидразидов и илиденгидразидов 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]-, 2-[6-метил-3-(1-оксотиетан-3-ил)урацил-1-ил]- и 2-[3-(1,1-диоксотиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусных кислот.

Выявлено, что биологическая активность илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты, содержащих тиетановый цикл с различной степенью окисления серы, зависит от строения илиденсоставляющей и степени окисления серы.

Новизна исследований подтверждена двумя патентами РФ на изобретения: «6-метил-1-(тиетанил-3) урацил, стимулирующий защитную активность фагоцитов» (патент №2485118) и «5-гидрокси-6-метил-1 (тиетанил-3)пиримидин-2,4(1H,3H)-дион, подавляющий генерацию активных форм кислорода» (патент №2487129).

У синтезированных новых тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот найдены антиоксидантная, противомикробная активности и гипотензивное действие. В результате фармакологических исследований определены перспективные соединения. Таким образом, новизна, практическая значимость и научные положения, выносимые на защиту, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Николаевой К.В. логически обоснованы и аргументированы.



### ***3. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования***

Представленный в работе экспериментально-практический материал может служить теоретической базой для поиска новых биологически активных веществ на основе тиетансодержащих урацилов.

Автором разработаны методики синтеза 70 новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил) уксусной кислоты, их этиловых эфиров, солей, гидразидов и илиденгидразидов. Для доказательства структуры полученных соединений использованы методы, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектromетрии, проведены рентгеноструктурный элементный анализы.

На наличие антиоксидантных свойств и противомикробной активности исследовано по 8 соединений, а оценка гипотензивного действия проведена на 10 веществах. Исследования острой токсичности показали, что синтезированные соединения относятся к классам нетоксичных или практически нетоксичных веществ.

1-(4-Бромфенил)этилиденгидразид 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)-урацил-1-ил]уксусной кислоты, проявляющий выраженное и продолжительное гипотензивное действие и не влияющий на частоту сердечных сокращений, рекомендован для углубленных фармакологических исследований.

Разработаны лабораторные регламенты на производство этилового эфира 2-[6-метил-3-(тиетан-3-ил)урацил-1-ил]уксусной кислоты и этилового эфира 2-[3-(1,1-диоксо-тиетан-3-ил)-6-метилурацил-1-ил]уксусной кислоты, применяемых в синтезе биологически активных производных урацила.

### ***4. Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследований (глава 2), обсуждения результатов собственных экспериментальных исследований (главы 3-5), выводов, заключения, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 61 отечественных и 76 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 30 таблицами, 27 рисунками и 65 схемами.

Во введении обоснована актуальность темы, поставлены цель и задачи исследования, отмечена новизна и практическая значимость полученных результатов, а также изложены положения, выносимые на защиту. Глава 1

посвящена обзору литературных данных о способах синтеза и исследованиях биологической активности N-производных урацила. В главе 2 приведена характеристика материалов и методов исследования тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. В главе 3 обсуждаются результаты собственных исследований по синтезу и изучению свойств новых тиетанпроизводных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот. В главе 4 приведена экспериментальная химическая часть. В главе 5 отображены результаты анализа биологической активности исследуемых соединений. В Приложения вынесены лабораторные регламенты, акты внедрения и патенты.

Основные результаты автора изложены в 28 публикациях, в том числе в 6 научных статьях в журналах из перечня ВАК, включая такие ведущие отечественные научные издания, как «Химико-фармацевтический журнал», «Биоорганическая химия». Получено 2 патента РФ на изобретение.

Данные диссертации используются в практической работе Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, а также в учебном процессе на кафедрах послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования ИДПО, общей химии, фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ГБОУ ВПО БГМУ.

Вопросы и замечания к работе не носят принципиального характера:

1. Каким образом проводились исследования подбора растворителя и температурного режима при выборе оптимальных условий проведения синтеза тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот?. Для наглядности следовало бы на примере конкретных веществ свести в таблицу данные об этих параметрах.

2. На с. 52 диссертации и с. 8 автореферата указано, что выход целевых продуктов при нагревании в течение 3-5ч не превышал 30- 40%, а при нагревании до 9ч – **снижался** до 55-65%, а оптимальным временем нагревания является 7ч без указания выхода вещества в % . Чем обосновано такое заключение? Почему 55-65% ниже 30- 40%?

3. В втором выводе (с 122 ) диссертации отмечено, что щелочной гидролиз этилацетата протекает в водном растворе щелочи при комнатной температуре. Что подразумевается под этилацетатом и какова устойчивость исходных эфиров, если щелочной гидролиз проводится при комнатной температуре?

4. В таблицах 3.1(с 55), 3.7(с 67),3.8(с 66),3.15 (с 97) желателно бы указать общую формулу и заместители входящие в структуру рассматриваемых соединений.



5. В структурных формулах урацилов (с. 67) отсутствуют атомы азота в положении 3 гетероциклов

6. В таблице 3.18 у соединения 52 отмечено, что протон COOH – группы находится в обмене. Чем этот факт можно объяснить?

7. С какой целью осуществлен синтез солей 8-11, если поиска биологически активных соединений в этом ряду не проводилось?

8. У солей 8 – 11 указаны одни и те же значения  $R_f$ , которые равны 0,76. (с 124,125,131 и 132) Возможно ли такое явление?, а на с 137 (соединение 52) величина  $R_f$  (этилацетат) = 0,00.

9. В приложении на с.183 и 185 приведены лабораторные регламенты 2-х веществ с указанием внешнего вида, массовой доли основного вещества, температуры плавления и растворимости. Достаточно ли этих показателей для производства?

10. Встречаются опечатки на с.16,20,22,34,35,53,123.

Перечисленные выше замечания не оказывают существенного влияния на научное содержание диссертационной работы и снижают высокой оценки диссертации Николаевой К.В.

#### ***Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации***

Представленный Николаевой К.В. автореферат диссертации в полной мере отражает основные положения и выводы диссертации, соответствует предъявляемым требованиям.

#### ***5. Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения***

Таким образом, диссертационная работа Николаевой Ксении Владимировны на тему: «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи современной фармации по созданию потенциальных лекарственных средств.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Николаевой Ксении Владимировны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02. - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

заведующая кафедрой фармацевтической химии  
факультета очного обучения государственного  
бюджетного образовательного учреждения высшего  
профессионального образования «Пермская  
государственная фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения,

614070, г. Пермь, ул. Крупской 46;

телефон (рабочий): +7 (342) 282-58-44 ;

адрес электронной почты: KorkodinovaLM@pfa.ru;

доктор фармацевтических наук,

профессор

**Коркодинова Любовь Михайловна**

**10.02.2016**