

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу
Паламарчук Ирины Валерьевны «Синтез, строение и биологическая активность
новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.3. Органическая химия

1. Актуальность темы диссертационной работы.

Диссертационная работа Паламарчук И. В. посвящена одной из актуальных проблем современной органической и медицинской химии – разработке эффективных методов синтеза новых биологически активных веществ, в том числе и на основе наиболее распространенных азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклических соединений.

Особую роль в химии азагетероциклов занимают производные пиридин-2(1*H*)-она, которые являются структурными аналогами природных нуклеотидов и широко применяются в медицинской практике (амринон, пирфенидон и др.). Целенаправленная модификация 3-аминопиридонов с введением выбранных соискателем новых фармакофорных групп (тиомочевинных, 1,3,4-тиадиазольных, оксазольных) открывает перспективы для создания новых соединений с улучшенными биологическими свойствами. Химия 3-аминопиридонов, несмотря на значительную изученность, сохраняет еще «белые пятна» – особенно в области реакций циклизации серосодержащих синтонов.

Таким образом, представленная работа является безусловно актуальной и имеет как фундаментальное, так и прикладное значение.

2. Научная ценность и новизна.

Научная новизна работы подтверждается следующими достижениями:

Впервые синтезированы вторичные 3-(арилметиламино)-пиридин-2(1*H*)-оны и изучена их реакционная способность;

Разработаны оригинальные методы циклизации в конденсированные системы: тиено[3,2-с][1,7]нафтиридины, пиридо[2,3-б][1,4]оксазины, оксазоло[5,4-б]пиридины, 1,3,4-тиадиазолы;

Обнаружена и структурно доказана (РСА) комплексообразующая способность аминопиридонов с ионами Ca^{2+} , что открывает перспективы для создания хелатирующих агентов;

Установлены закономерности тринуклеофильного поведения тиомочевинных производных, позволяющие направленно синтезировать либо тиазолидиновые, либо оксазолопиридиновые системы.

3. Практическая значимость работы.

Диссертационная работа Паламарчук И.В. работы заключается в создании библиотеки функционализированных пиридолинов, которые могут служить основой для разработки новых лекарственных препаратов с

противовоспалительным, нейропротекторным, противодиабетическим и гемореологическим действием.

Синтезированы и идентифицированы в плане биологической активности новые соединения-лидеры:

- **2.6m** – высокая цитопротекторная активность (жизнеспособность клеток MCF-7 в МТТ-тесте достигает до 1269%);
- **2.45'b** и **2.42'b** – высокая противодиабетическая активность ($IC_{50} = 3.66$ и 6.70 мкг/мл для фермента α -глюкозидазы);
- **2.6m**, **2.6k**, **2.6l** – высокая анксиолитическая активность;
- **2.18**, **2.56c**, **2.57** – выраженная гемореологическая активность.

Полученные результаты могут быть использованы в доклинических исследованиях, а также в других научно-исследовательских и учебных процессах.

4. Обоснованность научных положений, выводов и достоверность результатов

Научные положения и выводы имеют глубокое теоретическое обоснование и исчерпывающее экспериментальное подтверждение.

Достоверность результатов базируется на:

- современных физико-химических методах анализа: ЯМР 1H и ^{13}C (включая COSY, HMBC, HMQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения, рентгеноструктурном анализе. Для ключевых соединений (6a', 10, 14a, 22c, 24c, 28b, 46b, 55b и др.) проведён рентгеноструктурный анализ, что является «золотым стандартом» верификации строения
- большом объёме синтезированных веществ (более 150 новых соединений). Оптимизация условий реакций проведена системно, с варьированием растворителей, катализаторов, температурных режимов и соотношений реагентов;
- статистически значимой обработке биологических данных;
- апробации работы на 14 международных и всероссийских конференциях.

5. Соответствие содержания диссертации указанной специальности.

Диссертация Паламарчук И.В. соответствует паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия по следующим пунктам:

- п. 1. Выделение и очистка новых соединений (все соединения охарактеризованы)
- п. 3 Развитие рациональных путей синтеза (новые методы циклизации)
- п. 7 Закономерности «структура–свойство»
- п. 8 Моделирование биологической активности (молекулярный докинг)

6. Структура диссертации, её содержание.

Диссертация написана на 257 стр., имеет классическую структуру: введение, литературный обзор, обсуждение результатов (16 разделов), экспериментальная часть, заключение, выводы (7 пунктов), список литературы (264 источника), 2 приложения.

Оформление работы соответствует требованиям ВАК РФ, а её структура и объём отвечают необходимым критериям для квалификационных исследований данного уровня.

Во введении соискатель раскрывает актуальность темы диссертации,

сформулировал цели и задачи, научную новизну, теоретическую и практическую значимость проведенного исследования. Представлены также методология и методы работы, основные положения, выносимые на защиту, данные об апробации и достоверности результатов, общем количестве публикаций и благодарности.

Первая глава традиционно состоит из литературного обзора, в котором представлено четыре раздела. В главе рассматриваются методы получения 3-аминопиридонов, их химические и биологические свойства, а также приводятся главы по синтезу и биоактивности некоторых гетероциклов и других соединений, которые присутствуют в работе и на которые следует обратить особое внимание. Анализ литературных данных подчеркнул актуальность проведенных соискателем исследований.

Вторая глава (обсуждение результатов) состоит из шестнадцати разделов и представляет собой основное содержание исследовательской работы. В первом разделе главы 2 приводятся методы синтеза исходных продуктов – 3-аминопиридонов, используемые в качестве основных объектов для модификации. Остальные 13 глав содержат основные ключевые результаты и тематические разделы по синтезам и исследованию реакций синтеза определенных классов производных 3-аминопиридонов (неожиданное образование циклогексанола, синтез тиенонафтиридинов, пиридооксазинонов, оксазолопиридинов, 1,3,4-тиадиазолов, циклизацию тиомочевин). Последние две главы посвящены компьютерному биопрогнозированию (молекулярному докингу) и установлению биологической активности основной выборки соединений из каждого класса.

Третья глава (экспериментальная часть) содержит описание использованных приборов и оборудования, экспериментальных данных проведенных рентгеноструктурных исследований, а также всех методик синтеза соединений с представлением физико-химических и спектральных данных (ИК-, ^1H , ^{13}C , COSY, НМВС, НМРС ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и элементного анализа), подтверждающие структуру всех полученных соединений. Экспериментальная часть работы выполнена на высоком профессиональном уровне.

7. Подтверждение опубликования основных результатов диссертационной работы в научных изданиях.

По материалам диссертации опубликовано 28 научных работ, в том числе 12 статей в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований и цитируемых в системах Web of Science и Scopus, 2 патента РФ на изобретение, 14 тезисов и материалов докладов международных и российских конференций конференций.

Это значительно превышает требования ВАК к кандидатским диссертациям

8. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат представляет собой компактное, но исчерпывающее изложение ключевых положений и результатов проведенного диссертационного исследования Паламарчук И.В., в котором полностью и точно отражено содержание основной работы.

9. Замечания по диссертационной работе и автореферату диссертации:

Принципиальных замечаний нет. Имеются следующие замечания и вопросы рекомендательного характера:

1. На стр. 60 диссертации представлена схема синтеза оксазоло[5,4-*b*]пиридинов. Из текста не понятно с каким выходом образуется соответствующий пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-2(3*H*)-он при циклизации хлорацетамида **1.44b** при нагревании с оксихлоридом фосфора? Какова роль P_2O_5 при проведении этой реакции? Почему, по мнению автора, с увеличением продолжительности реакции (более 5 часов) селективность реакции падает и наблюдается образование смеси продуктов?

2. Несмотря на высокий уровень выполненных биологических исследований, можно отметить следующие моменты для возможного улучшения:

Фармакокинетический профиль: в работе не представлены данные о метаболической стабильности, проницаемости через биологические барьеры или прогнозе ADMET-параметров, что важно для дальнейшей трансляции результатов в доклинические исследования.

Селективность действия: для соединений с нейротропной активностью целесообразно оценить селективность в отношении подтипов рецепторов или ферментов, чтобы минимизировать риск побочных эффектов.

Токсикологическая оценка: отсутствие данных об острой токсичности или цитотоксичности на нормальных клетках ограничивает возможность оценки терапевтического индекса перспективных соединений.

3. В работе присутствует минимальное количество опечаток и неудачных выражений и схем химических реакций. Например, на стр. 96 диссертации 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридин назван «мексидолом» (химическое название «мексидола» – 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат). Схема на стр. 56 диссертации исходные 3-аминопиридин-2(1*H*)-оны представлены в виде двух таутомеров. Более правильным было бы показать, что продукт ацилирования образуется из лактамной формы, которая преобладает при проведении реакции по методу А в хлористом метиле с пиридином, а пиридооксазины-2(3*H*)-оны – из лактимной формы (метод Б) в сильноосновной среде (ДМФА/ K_2CO_3). Аналогично для схемы на стр.58 диссертации образование пиридооксазин-2(3*H*)-она в ДМФА является не побочным, а основным продуктом.

Указанные замечания не снижают общей высокой оценки работы.

Заключение

Работа соискателя Паламарчук Ирины Валерьевны «Синтез, строение и биологическая активность новых функциональных производных 3-аминопиридин-2(1*H*)-она» является завершённым, логически выстроенным научным исследованием, вносящим существенный вклад в химию гетероциклических

соединений и медицинскую химию. Автором решены важные синтетические задачи, разработаны оригинальные методические подходы, получены новые классы биологически активных веществ с доказанной эффективностью в ряде фармакологических моделей.

Представленная работа по своей актуальности, новизне, практической значимости и полученным результатам соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в действующей редакции), а автор, Паламарчук Ирина Валерьевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия), профессор (02.00.03 - Органическая химия).

 / Султанова Римма Марсельевна

« 14 » мая 2026

450064, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, д. 1, ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», кафедра общей, аналитической и прикладной химии
E-mail: rimmams@yandex.ru
Тел.: +7(347)243-16-32

Подпись Султановой Р.М. заверяю
Начальник отдела
по работе с персоналом



Дадаян О.А.