



«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора РХТУ им. Д. И. Менделеева,  
д. т.н., профессор И. В. Воротынцев

«31» мая 2024 г.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» по научной специальности 1.4.3. Органическая химия выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов.

В процессе подготовки диссертации Глушкова Мария Александровна «10» февраля 1989 года рождения, с 01.12.2014 г. по 30.11.2017 г была прикреплена к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева в качестве соискателя для выполнения научного исследования. Глушкова М.А. с 01.02.2024 г. по 31.07.2024 г. прикреплена к кафедре химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева в качестве соискателя для завершения диссертационной работы и оформления результатов.

Удостоверения о сдаче кандидатских экзаменов выданы: федеральным государственным казенным военным образовательным учреждением высшего профессионального образования «Военная академия радиационной, химической и биологической защиты им. Маршала Советского Союза С.К. Тимошенко» в 2017 году; федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» в 2017 году.

20

Научный руководитель: кандидат химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия, доцент, заведующий кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева Попков Сергей Владимирович.

По результатам рассмотрения диссертации на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» принято следующее заключение.

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что необходим поиск простых способов синтеза и наработка препаратов группы бета-агонистов и их метаболитов для дальнейшего использования данных соединений в качестве стандартных образцов для аналитического определения бета-агонистов и их метаболитов в следовых количествах в мясной продукции, ввозимой в Россию из ряда стран.

Диссертационное исследование Глушковой М.А. посвящено поиску и разработке альтернативных простых способов синтеза бета-агонистов различных подклассов с использованием доступных реагентов. Разработаны схемы синтеза и впервые получены метаболиты ряда бета-агонистов. Для проведения фармакокинетических исследований разработана методика определения бета-агонистов и их метаболитов в биологических жидкостях, с помощью которой проведены фармакокинетические исследования для трех бета-агонистов. Разработана и апробирована аналитическая методика одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в субпродуктах в следовых количествах. В перспективе предложенная методика может быть использована для оценки безопасности мясной продукции, поступающей на российский рынок из зарубежных стран.

Научная новизна заключается в следующем: разработаны альтернативные способы получения 14 бета-агонистов с традиционной структурой 2-амино-1-фенилэтанолов и 5 соединений со структурой 2-амино-2-фенилэтанолов (2 соединения в литературе не описаны) с использованием коммерчески доступных реагентов. Для рактопамина и добутамина был реализован простой метод синтеза *one pot*. Разработаны способы получения и впервые синтезированы метаболиты кленбутерола, бромбутерола, вилантерола, которые ранее были охарактеризованы только методом жидкостной

хроматографии. Для проведения фармакокинетических исследований разработан хромато-масс-спектрометрический метод одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в образцах мочи. Проведены фармакокинетические исследования для бромбутерола и 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов по динамике изменения их концентрации в крови лабораторных животных, изучен профиль экскреции с мочой целевых соединений и их метаболитов. Разработана аналитическая методика одновременного определения бета-агонистов и их метаболитов в печени сельскохозяйственных животных с применением метода высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией высокого разрешения. Данная методика апробирована на образцах печени коров и свиней, ввозимых в Россию из ряда зарубежных стран.

Теоретическая и практическая ценность работы заключается в том, что в результате работы установлено, что региоселективное раскрытие 2-арилоксиранов N-нуклеофилами в присутствии воды приводит к образованию 2-амино-1-арилэтанолов, а в безводных условиях – к 2-амино-2-арилэтанолам. Синтезировано 22 соединения группы  $\beta$ -агонистов различных подклассов и 5 метаболитов с использованием коммерчески доступных реагентов. Полученные образцы могут быть использованы в качестве стандартных образцов при анализе субпродуктов, поступающих на российский рынок, на наличие и количественное определение в них следовых количеств бета-агонистов и их метаболитов. Разработанная для этих целей аналитическая методика может быть использована компетентными органами, отвечающими за безопасность продуктов питания и кормов. Проведенные фармакокинетические исследования могут быть использованы в медицинских целях для разработки форм лекарственных препаратов на основе бета-агонистов, оптимизации условий использования препаратов в клинической практике.

Работа характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения.

Основные положения диссертации получили полное отражение в 12 публикациях в рецензируемых изданиях, из них 3 статьи в журналах, индексируемых в международных базах данных *Web of Science* и *Scopus*.

Результаты диссертации представлены на международных и всероссийских конференциях, в том числе на: XI и XVIII Международный конгресс молодых ученых по

химии и химической технологии (Москва, 2015 г., 2022 г.), VII Молодежная конференция ИОХ РАН (Москва, 2017 г.), XX Молодежная школа-конференция по органической химии (Казань, 2017 г.), Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней» (Сочи, 2021 г., 2022 г.), Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ» (Иваново, 2022 г.), Всероссийская научно-техническая конференция «Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология» (Тула, 2022 г.).

**Публикации в изданиях, индексируемых в международных базах данных:**

1. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ 2-агониста тулобутерола и его метаболита 4-гидрокситулобутерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, М.Л. Бурдейный // *ЖОрХ.* – 2020. – Т. 56. – № 3. – С 379-383. – doi. 10.31857/S05114749220030052.

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis of  $\beta$ 2-agonist tulobuterol and its metabolite 4-hydroxytulobuterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, M.L. Burdeinyi // *Russian Journal of Organic Chemistry.* – 2020. – Vol. 56. – № 3. – P. 379-383. – doi. 10.1134/S1070428020030045.

2. Глушкова М.А. Синтез и фармакокинетика 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов – структурных изомеров  $\beta$ 2-агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич // *ХФЖ.* – 2020. – Т. 54. – № 7. – С. 15-20. – doi. 10.30906/0023-1134-2020-54-7-15-20.

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis and pharmacokinetics of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols - structural isomers of  $\beta$ 2 agonists clenproperol and clenpenterol / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich // *Pharm. Chem. J.* – 2020. – Vol. 54. – P. 694-699. – doi. 10.1007/s11094-020-02271-2.

3. Глушкова М.А. Синтез метаболитов  $\beta$ 2-агонистов 2-(4-амино-3,5-дихлорфенил)-2-(алкиламино)этанолов и их выведение с мочой в сравнении с исходными соединениями / М.А. Глушкова, С.В. Попков, А.М. Марцынкевич, М.Л. Бурдейный // *ХФЖ.* – 2021. – Т. 55. – № 2. – С. 33-39. – doi. 10.30906/0023-1134-55-2-33-39.

*Eng. Trans. Glushkova M.A.* Synthesis of  $\beta$ 2-agonist metabolites of 2-(4-amino-3,5-dichlorophenyl)-2-(alkylamino)ethanols and their excretion with urine in comparison to the

initial compounds / M.A. Glushkova, S.V. Popkov, A.M. Martsynkevich, et al. // Pharm. Chem. J. – 2021. – Vol. 55. – P. 142-148. – doi. 10.1007/s11094-021-02390-4.

#### **Публикации в рецензируемых изданиях:**

1. Глушкова М.А. Синтез бета-2-агониста бромбутерола / М.А. Глушкова, С.Н. Мантров, С.В. Попков // *Успехи в химии и химической технологии* – Москва, 2015. – Т. 19. – № 10. – С. 103-105.

2. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ 2-агониста прокаторола / М.А. Глушкова, Г.В. Цаплин, С.В. Попков // *Успехи в химии и химической технологии* – Москва, 2022. – Т. 36. – № 8. – С. 120-123.

3. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ -агониста хигенамина / М.А. Глушкова, М.Н. Скворцова, С.В. Попков // *Успехи в химии и химической технологии* – Москва, 2022. – Т. 36. – № 8. – С. 124-126.

#### **Публичные доклады на международных научных мероприятиях:**

1. Глушкова М.А. Получение бета-2-агонистов кленпроперола и кленпентерола / М.А. Глушкова, А.М. Марцынkevич, С.В. Попков // VII Молодежная конференция ИОХ РАН. – Москва, 2017. – С. 75.

2. Глушкова М.А. Синтез бета-агониста циматерола / М.А. Глушкова, А.Г. Поливанова, С.В. Попков // XX Молодежная школа-конференция по органической химии. – Казань, 2017. – С. 121.

3. Глушкова М.А. Синтез гидрохлорида 6-[2-(2,6-дихлорбензилокси)-этокси]-гексиламино)уксусной кислоты – метаболита  $\beta$ 2-агониста длительного действия вилантерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, С.Н. Мантров // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2021. – С. 158.

4. Глушкова М.А. Новый эффективный способ получения бета-агониста рактопамина / М.А. Глушкова, С.В. Попков // Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Дни науки в ИГХТУ». – Иваново, 2022. – С. 207.

5. Глушкова М.А. Синтез  $\beta$ 2-агониста ритодрина / М.А. Глушкова, М.Л. Бурдейный, С.В. Попков // Всероссийская научная конференция «Марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней». – Сочи, 2022. – С. 199.

6. Глушкова М.А. Синтез нового  $\beta$ 2-агониста трантинтерола / М.А. Глушкова, С.В. Попков, Л.В. Коваленко // Всероссийская научно-техническая конференция «Проблемы науки. Химия, химическая технология и экология». – Тула, 2022. – С. 642-646.

По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 1.4.3 Органическая химия в части п. 1. Выделение и очистка новых соединений, по п. 2 Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул и по п. 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Автореферат отражает основное содержание диссертации.

Диссертация Глушковой Марии Александровны является завершённой научно-квалификационной работой, содержащей результаты, полученные на основании исследований, проведенных на высоком научном и техническом уровне с применением современных методов исследования. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Представленные в работе результаты принадлежат Глушковой М.А.; они оригинальны, достоверны и отличаются научной новизной и практической значимостью.

С учетом научной зрелости автора, актуальности, научной новизны и практической значимости работы, а также ее соответствия требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном бюджетном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева», предъявляемым к подобным работам, диссертация на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Диссертация рассмотрена на заседании кафедры химии и технологии органического синтеза факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов, состоявшемся «28» мая 2024 года, протокол № 8.

В обсуждении приняли участие: д.х.н., проф. Офицеров Е.Н.; к.х.н., доц., зав. кафедрой Попков С.В.; к.х.н., доц. Мантров С.Н.; к.х.н., доц. Кузенков А.В.; асс. Цаплин Г.В.

Принимало участие в голосовании 12 человек. Результаты голосования: «За» - 12 человек, «Против» - 0 человек, воздержались - 0 человек, протокол № 8 от «28» мая 2024 г.

Председатель заседания,  
д.х.н., профессор кафедры химии и  
технологии биомедицинских препаратов



Е.Н. Офицеров

Секретарь заседания



Е.А. Алексеева

## ПРОТОКОЛ

заседания кафедры химии и технологии органического синтеза  
РХТУ им. Д.И. Менделеева  
от «28» мая 2024 г. № 8

Присутствовали: (должность, фамилия, имя, отчество):

1. Заведующий кафедрой (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Попков Сергей Владимирович;
  2. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Мантров Сергей Николаевич;
  3. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузенков Александр Владимирович;
  4. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Цаплин Григорий Валерьевич;
  5. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Алексеева Екатерина Александровна;
  6. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кармацкая Мария Николаевна;
  7. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузнецова Екатерина Николаевна;
  8. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Климонов Антон Игоревич;
  9. Заведующий лабораторией (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Катасонова Ирина Андреевна;
  10. Учебный мастер (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Синькевич Юрий Борисович;
  11. Соискатель (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Глушкова Мария Александровна;
  12. Аспирант (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Романова Юлия Евгеньевна;
  13. Профессор (кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева) Офицеров Евгений Николаевич.
- Всего присутствовало: 13 человек.

## ПОВЕСТКА ДНЯ

Предварительное рассмотрение диссертационной работы Глушковой Марии Александровны, соискателя кафедры химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов».

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» на кафедре химии и технологии органического синтеза.

Тема диссертационной работы Глушковой Марии Александровны и научный руководитель к.х.н., доцент, зав. кафедрой химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева Попков Сергей Владимирович утверждены на заседании Ученого совета факультета химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева 13.05.2024 г. (протокол № 9).

СЛУШАЛИ:

Сообщение Глушковой Марии Александровны, изложившего основное содержание своей диссертационной работы.

Глушковой Марии Александровне были заданы следующие вопросы:

Мантров Сергей Николаевич:

1. Почему в синтезе рактопамина для реакции восстановительного аминирования выбран именно такой реагент? 2. Как он влияет на выход реакции? 3. В синтезе прокатола какова роль ванадата натрия? 4. Можно ли проводить реакцию окисления напрямую? 5. При какой температуре протекает взаимодействие с 2-бромбутироилбромидом?

Офицеров Евгений Николаевич:

Какова роль сероуглерода в этой реакции?

Мантров Сергей Николаевич:

1. К каким типам продуктов может приводить перегруппировка Фриса? 2. Как вы доказываете строение полученного продукта?

Цаплин Григорий Валерьевич:

Каким образом доказано строение промежуточного продукта синтеза прокатола в литературе?

Мантров Сергей Николаевич:

1. Чем объясняется аномальность реакции раскрытия арилоксиранов в синтезе 2-амино-2-арилэтанола? 2. Каков механизм реакции? 3. Как вы интерпретируете полученные данные?

Офицеров Евгений Николаевич:

1. Каким образом протекает реакция раскрытия арилоксиранов алкиламинами? 2. Благодаря чему стабилизируется карбокатион? 3. Каковы побочные продукты?

Попков Сергей Владимирович:

Где проводились испытания на животных?

Цаплин Григорий Валерьевич:

Как получают исходный альфа-галогенкетон в синтезе изопротеренола?

Офицеров Евгений Николаевич:

1. Почему в синтезе рактопамина два раза используется катализ, может быть достаточно катализа исходным гидрохлоридом? 2. Почему образуется орто-продукт в реакции бромирования 4-аминоацетофенона в синтезе бромбутерола?

3. Почему в реакции получения 3-бромпроизводного наблюдается такой низкий выход?

Мантров Сергей Николаевич:

В синтезе 2-амино-2-фенилэтанола возможно ли прямое образование соответствующего эпоксида?

Кузенков Александр Владимирович:

Замечание по формулировке целей (цели работы)

Офицеров Евгений Николаевич:

1. Что такое метаболиты и каковы пути их образования? 2. Что такое антикатаболическая активность? 3. Что такое метаболизм? 4. Что такое катаболизм? 5. Что такое анаболизм?

В обсуждении приняли участие:

1. Заведующий кафедрой (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Попков Сергей Владимирович;
2. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Мантров Сергей Николаевич;
3. Доцент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Кузенков Александр Владимирович;
4. Ассистент (кафедра химии и технологии органического синтеза РХТУ им. Д.И. Менделеева) Цаплин Григорий Валерьевич;
5. Профессор (кафедра химии и технологии биомедицинских препаратов РХТУ им. Д.И. Менделеева) Офицеров Евгений Николаевич.

#### ПОСТАНОВИЛИ:

Заслушав и обсудив диссертационную работу Глушковой Марии Александровны, принять следующее заключение по диссертации на тему: «Разработка альтернативных методов получения, изучение физико-химических и фармакокинетических свойств бета-адренергических агонистов и их метаболитов».

Председатель заседания,

д.х.н., профессор кафедры химии и

технологии биомедицинских материалов

Е.Н. Офицеров

Секретарь заседания

Е.А. Алексеева