

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», доктора химических наук, профессора Юнниковой Лидии Петровны по диссертации Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **1. *Актуальность выполненного исследования***

Поиск новых биологически активных соединений является приоритетной задачей фармацевтической науки и в этом направлении синтез производных 1,2,3,4-тетраизохинолина, а также установление связи «структура-фармакологическое действие синтезированных веществ является актуальной темой.

Особый интерес представляют сложные конденсированные системы, содержащие структуру изохинолина, которые могут быть получены на основе енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина.

### **2. *Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность***

Диссертантом для достижения поставленной задачи впервые разработаны методы синтеза 3,3-диалкил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден-ацетамидов, а также схожих с ними по изохинолиновому фрагменту 1-дихлорметил-изохинолинов и N-замещенных 1-ацетогидразидо-изохинолинов.

Практически важным является используемый синтез 3-метилизохинолинов на основе эвгенола, так как он является коммерчески доступным реактивом и при этом отпадает стадия получения исходного карбинола по Гриньяру.

На основе новых енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина создана синтетическая база для фармакологического скрининга. Выявлены соединения проявляющие разнообразные виды активности, такие как анальгетическая, антигельминтная, инсектицидная, противовоспалительная, влияние на свертываемость крови, по уровню действия, не уступающие препаратам сравнения.

Структура полученных соединений была определена на основании данных спектров ИК, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C, масс-спектров и РСА.

**3. Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Степень обоснованности научных положений, сформулированных в диссертации, подтверждается грамотным планированием экспериментальной части исследования и выбором методов исследования, табличными данными, а также статистической обработкой полученных данных. Заключение диссертации доказательно, обоснованно и соответствует поставленным задачам.

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

Синтезировано 104 ранее не описанных в литературе соединения, для 71 из них изучена биологическая активность, а именно: анальгетическая, противовоспалительная, антигельминтная, инсектицидная активность, выявлено влияние на свертывающую систему крови.

Выявлены наиболее активные вещества: (1-(2-фениламино)-2-оксоэтил)-4*H*-спиро[циклопентан-1,3-изохинолин]-2-ия хлорид, превосходящий по антиаритмическому и гемостатическому препараты сравнения. (4-(2-Фениламино)-2-тиоксоэтил)-1*H*-спиро[бензо[*f*]изохинолин-2,1-циклопентан]-3-ия хлорид, который проявляет антигельминтное и инсектицидное действие на уровне эталонов. 1-[2-(3,4-Диметоксифенетиламино)-2-оксоэтил]-6,7-диметокси-3,3-ди-(*n*-пропил)-3,4-дигидроизохинолиния хлорид, сочетающий высокий уровень антигельминтной и анальгетической активности.

Полученные диссертантом результаты внедрены в учебную и научно-исследовательскую работу студентов химического факультета (кафедры фармакологии и фармации) ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет».

**5. Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская



государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации 01.9.50 007419).

## **6. *Соответствие диссертации паспорту научной специальности***

Научные исследования, представленные в диссертационной работе, соответствуют паспорту научной специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», в частности, пункту 1 – исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявления связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

## **7. *Оценка содержания диссертации***

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 183 источника. Работа иллюстрирована 33 таблицами, 31 схемой и 7 рисунками.

По теме диссертации опубликовано 23 работы, из них 15 статей в изданиях Перечня ВАК.

Во введении обосновывается актуальность темы исследования, формулируются цель и задачи, подчеркивается научная новизна полученных данных и отмечается практическая значимость работы.

В первой главе представлен обзор литературных данных, который посвящен синтезу, реакционной способности и биологической активности 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинов и их производных. Большое внимание уделяется описанию их фармакологических свойств. Обзор занимает около 20% от общего объема диссертации.

Во второй главе описываются собственные исследования. Диссертантом описаны синтез и свойства соединений, производных 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина. Представлены схемы получения, данные о структуре веществ, выходах реакций, температурах плавления, спектральные характеристики.

Третья глава посвящена материалам и методам исследования.

Четвертая глава содержит методики синтеза веществ.

В пятой главе описаны результаты биологических испытаний полученных соединений. Представлены данные по анальгетической, противовоспалительной, антигельминтной, инсектицидной, антиаритмической, гемостатической активности и острой токсичности.

Заключение, сделанное в конце работы, соответствует полученным результатам. Отдельно следует отметить трудолюбие автора - Алексея Сергеевича и его вклад в научные исследования в области органической химии.

При общей положительной оценке работы, представляется необходимым ряд вопросов.

Вопросы:

1. Известно, что гидразиды никотиновой и изоникотиновой кислот биологически активны. Проявляет ли биологическую активность соединение 97 ((Z)-2-(3,3-диметил-3,4-дигидроизохинолин-1(2H)-илиден)-3-оксо-3-фенилпропангидразид)?
2. Многие исследователи используют реакцию Риттера в синтезе новых соединений. Были ли проверены синтезированные соединения на новизну в соответствующих базах?

Указанные замечания не принципиальны, а вопросы носят только уточняющий характер и не снижают ценности большой и актуальной работы.

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

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации.

#### **9. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»**

Таким образом, диссертационная работа Юсова Алексея Сергеевича на тему: «Синтез и биологическая активность енаминов ряда 1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и их производных», 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 научной задачи современной фармацевтической химии по разработке методов синтеза и исследованию биологической активности новых соединений.



Диссертационная работа Юсова Алексея Сергеевича соответствует требованиям пунктов 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Юсов Алексей Сергеевич полностью заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент**

профессор кафедры общей химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный аграрно-технологический университет имени академика Д.Н. Прянишникова», 614990, Российская Федерация, Пермский край, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 23  
Тел.: 8 (342) 212-53-94,  
e-mail: chem@pgsha.ru  
доктор химических наук (02.00.03 - органическая химия),

профессор

Юнникова Лидия Петровна

28 ноября 2019

Собственноуказанно  
Л. П. Юнниковой заверено  
И. о. проректора по ИКРиС  
Д. Ф. Савин

