

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию  
Чупиной Татьяны Анатольевны «Синтез, свойства и биологическая  
активность производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов,  
гидразидов и 1,3-бензоксазин-4-онов с адамантильным заместителем»,  
специальность 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия  
(фармацевтические науки)»

**Актуальность темы.** На современном этапе развития науки основная задача фармацевтической химии – поиск не просто новых, а максимально терапевтически эффективных и безопасных препаратов; исследование и разработка методов анализа лекарственных веществ в биологических объектах для токсикологического и эколого-фармацевтического мониторинга и выявление закономерности между строением и биологической активностью химических соединений.

Около 90 % от общей численности лекарственных веществ, используемых в медицинской практике для диагностики, профилактики и лечения болезней, относится к органическим лекарственным средствам. Известно, что производные антраниловой кислоты, являются биологически активными веществами, которые проявляют широкий спектр фармакологической активности: противовоспалительной, анальгезирующей, противомикробной, диуретической, цитотоксической, обладая при этом низкой активностью. В свою очередь адамантильный радикал является фармакоформным фрагментом, введение которого в структуру органических соединений позволяет предположить появление или усиление биологической активности соединений. Представленная работа является продолжением систематических исследований в области синтеза, изучения биологической активности производных антраниловой кислоты и изучения связи структуры с биологической активностью

В связи с вышеизложенным диссертационная работа Т.А. Чупиной, посвященная синтезу производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, содержащих адамантильный фрагмент, является **актуальной и значимой.**

**Глава третья** представляет собой экспериментальную часть. Поскольку эта глава занимает всего 4 страницы, можно было бы более внимательно отнестись к унификации описания приведенных методик.

В **четвертой главе** описаны результаты биологических исследований синтезированных соединений и изучение связи структуры с фармакологическим действием. Фармакологическому скринингу подвергнуто 64 вещества. Инсектицидная активность изучалась на личинках комаров Chironomidae. Исследуемые вещества активности не проявили.

Противомикробное действие, исследованное у 52 новых соединений, определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде в отношении фармакопейных штаммов: Staphylococcus aureus ATTC 6538-P, Escherichia coli ATSS 25922. Установлено, что наиболее целесообразно проводить синтез веществ с данным видом активности в рядах ариламидов и гидразидов N-замещенных-3,5-галоген(Н)антраниловых кислот.

Противогрибковую активность определяли методом двукратных серийных разведений в жидкой питательной среде. Для всех испытуемых соединений были определены МПК в отношении фармакопейного штамма: C.albicans. Установлено, что наиболее целесообразно проводить синтез новых веществ с противомикробным и противогрибковым действием в рядах адамантиламидов-N-ацил- и арил(алкил)амидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот

Изучена гипогликемическая активность и острая токсичность 6 новых соединений. Выявлено, что адамантиламид N-фураноил-5-йодантраниловой кислоты обладает выраженным гипогликемическим действием и относится к классу практически нетоксичных веществ. Проведен анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений в сравнении с лекарственными препаратами и установлены закономерности зависимости биологической активности от характера заместителей и



Работа состоит из введения, четырех глав (хотя в автореферате указано, что их три), выводов, списка литературы, включающего 137 наименований отечественных и зарубежных авторов, приложения. Диссертация содержит 17 таблиц (2 имеют одинаковые номера). Объем диссертации составляет 109 страниц машинописного текста.

**Глава первая** представляет собой обзор литературы, посвященной методам синтеза, свойствам и биологической активности 3,1-бензоксазин-4-онов, амидов и гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, содержащих адамантильный фрагмент.

В **главе второй** обсуждаются результаты исследований автора по синтезу 3,1-бензоксазин-4-онов, амидов и гидразидов N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, содержащих адамантильный фрагмент.

В этой главе описано получение N-ацилгалогенантраниловых кислот, их натриевых солей, 3,1-бензоксазин-4-онов, амидов N-ацилмоно(ди)галоген(Н)антраниловых кислот, ариламидов, N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот, гидразидов и бензилиденгидразидов N-адамантоилгалоген(Н)антраниловых кислот. Разработаны методики синтеза ранее неизвестных соединений вышеназванных рядов.

Во второй главе обсуждаются физико-химические свойства и структура синтезированных соединений. Структура соединений установлена на основании данных ИК - и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопии. Спектральные данные доказательно проанализированы. Автором получено большое количество соединений (122 соединения), из которых 76 являются новыми, не описанными в литературе.

Все это говорит о том, что автором выполнено большое диссертационное исследование на **высоком научно-теоретическом уровне.**

структурных особенностей молекулы для целенаправленного синтеза высокоэффективных веществ.

По результатам научных исследований был оформлен акт внедрения на адамантиламиды N-фураноил(бутаноил)-5-йодантраниловой кислоты, которые рекомендуются для углубленного исследования в качестве гипогликемических средств («Пермский государственный национальный исследовательский университет»).

После каждой главы автором делаются выводы.

В целом, Т.А. Чупиной выполнено большое законченное научное исследование, имеющее перспективу на дальнейшее продолжение и в теоретическом плане и, конечно, в прикладном аспекте.

По теме диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК, и получено одно положительное решение на патент

Автореферат соответствует содержанию диссертации. Тема и содержание диссертации соответствует направлениям исследований паспорта специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта специальности – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

При прочтении диссертационной работы возникли отдельные **замечания и вопросы:**

1. В самом названии диссертации после слов «производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот» должно быть либо поставлено двоеточие, с дальнейшим перечислением этих производных, либо сам текст должен быть перекомпонован.
2. В тексте работы часто встречаются неудачные выражения и неточности: например, N-фенилацетил-3,5-дихлорантраниловой кислоты (с. 65), «вещество N-(карбоксибензоил)антраниловая кислота», «прописывается вторичная аминогруппа» (с.39) и др.;



присутствует большое количество опечаток, например «33763240 см<sup>1</sup>», «протоны азометиновой группы в 1460-1464 м.д.», «дуплет протонов» (с.53 и с. 10 автореферата) и несогласованных предложений, даже в заголовках глав диссертации (с. 51, с. 69); уникально описание источника литературы № 1. Кроме того, в перечень ВАК входят журналы, а не статьи, опубликованные соискателем (с. 6).

3. Соединения (с. 11-13) названы то 1,3-бензоксазин-4-оны, то 3,1-бензоксазин-4-оны.
4. Что такое протоны CONH гидразидной группы (с. 57)?
5. Пероральные противодиабетические средства применяются для лечения диабета второго типа в таблетках внутрь. Почему автор при проведении скрининга соединений на гипогликемическую активность вводил их внутривенно?
6. Почему из множества пероральных противодиабетических препаратов, применяемых в терапии диабета второго типа, автор выбрал гликлазид и метформин?

Указанные замечания не снижают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Результаты рецензируемой диссертационной работы могут быть рекомендованы для использования в научных исследованиях и образовательном процессе на кафедрах фармацевтической химии и фармакогнозии Пермской государственной фармацевтической академии, Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии, на фармацевтическом факультете Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Тюменской государственной фармацевтической академии и других.

В целом диссертация представляет собой законченную научно-квалификационную работу, которая по актуальности, научной новизне, значимости полученных результатов, современному уровню соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., а ее автор Чупина Татьяна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доктор химических наук, профессор,  
декан химического факультета,  
ФГБОУ ВПО «Пермский государственный  
национальный исследовательский  
университет»

Ирина Владимировна Машевская

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования «Пермский государственный  
национальный исследовательский университет»  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
8 (342) -2396-349  
e-mail: mashevskaya-irina@mail.ru