

## ОТЗЫВ

официального оппонента доктора фармацевтических наук, доцента, кафедры фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета Новиков Михаил Станиславович на диссертационную работу Чупиной Татьяны Анатольевны «Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацил-галоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов и 3,1-бензоксазин-4-онов с адамантильным заместителем», представленную в диссертационный совет Д 208.068.01 на базе ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Актуальность темы.** Одним из перспективных классов фармакологически активных соединений являются производные антраниловой кислоты. Эти соединения представляют интерес не только как исходные продукты для получения азотсодержащих гетероциклических соединений, но и как ценные в биологическом отношении вещества. Для них характерно наличие разнообразной биологической активности. Эти вещества проявляют широкий спектр фармакологической активности, в частности, противовоспалительной, анальгезирующей, противомикробной, диуретической и цитотоксической. Биологическая активность производных адамантана обусловлена симметрией и объемностью пространственного строения, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны. Модификация структуры антраниловой кислоты путем введения адамантильного радикала значительно изменяет их биологическую активность, нередко, усиливая ее. Синтез новых соединений, обладающих биологической активностью с низкой токсичностью, является основой для пополнения арсенала лекарственных средств. В этой связи актуальность диссертационной работы Чупиной Т.А., посвященной синтезу и изучению биологических свойств производных антраниловой кислоты, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа Чупиной Т.А. построена по традиционному плану и состоит из введения, литературного обзора, трех глав экспериментальных исследований автора, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц, список литературы включает 137 наименований.

Во введении автор аргументированно обосновал актуальность своего диссертационного исследования, грамотно сформулировал его основные задачи и цели, показал научную новизну и практическое значение работы для современной фармации.

В литературном обзоре (Глава 1) представлены исчерпывающие литературные данные о биологической активности и методам синтеза производных N-замещенных галоген(Н)антраниловых кислот. На основании анализа имеющихся литературных данных автором сформулированы основные задачи его диссертационного исследования.

Вторая глава посвящена синтезу и изучению свойств N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот их солей, амидов, гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов.

В третьей главе представлена экспериментальная часть, в которой подробно описаны способы получения целевых и промежуточных соединений, представлены данные ИК- и ЯМР-спектроскопии.

В четвертой главе приведены результаты биологических исследований синтезированных соединений. Диссертантом представлены данные по инсектицидной, антимицробной, противогрибковой и гипогликемической активности. На основании данных биологической активности диссертантом изучены основные закономерности структура-активность.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.** Целью своей работы Чупина Татьяна Анатольевна обозначила как разработку синтеза производных N-замещенных галоген(Н)антраниловых кислот и изучение их биологической активности.

Для достижения поставленной цели, автором был сформулирован и успешно решен ряд задач, связанных с разработкой синтеза целевых соединений, изучением их спектральных и физико-химических свойств, а также сравнительной оценкой биологической активности полученных соединений. Соискателем были предложены новые способы получения производных антраниловой кислоты, содержащих в своем составе адамантильный заместитель.

Об обоснованности и достоверности результатов работы говорит тот факт, что результаты диссертационного исследования были опубликованы в виде 10 печатных работ, 4 из которых – в периодических источниках, включенных в перечень ВАК РФ. Кроме этого, необходимо отметить серьезную апробацию работы в ходе целого ряда профильных научных и научно-практических семинаров и конференций.

Таким образом, научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в работе Чупиной Т.А, представляются достаточно обоснованными, а их достоверность и новизна не вызывают сомнений.

Содержание автореферата отражает содержание диссертационной работы; выводы, сформулированные в диссертации и автореферате, совпадают.

В целом, работа выполнена на высоком научном уровне, представленные материалы изложены последовательно и логично, согласуются с выводами. Данные, полученные в ходе экспериментальных исследований, подтверждены статистически, достоверны и не вызывают сомнения.

В ходе ознакомления с диссертацией, возникает ряд вопросов и замечаний.

#### Замечания.

1. Диссертационная работа оформлена не по ГОСТу. Рисунки/схемы и подписи к ним должны быть на одной странице. Пустых мест на странице не должно быть. Текст должен быть набран 12-14 шрифтом.
2. В работе есть неудачные обороты, например, «...идет раскрытие гетероциклического соединения...». В отдельных схемах есть непонятные обозначения, например, «I или II» без пояснений.
3. На стр. 34 «Биологическая активность производных адамантана обусловлена симметрией и объемностью пространственного строения, что позволяет им легко проникать через биологические мембраны». Поскольку этот довольно странный факт получен не диссертантом, то на него обязательно должна быть ссылка.
4. Следующий абзац «Под руководством профессора Коркодиновой Л.М. в Пермской государственной фармацевтической академии, на кафедре фармацевтической химии ФОО получены амиды N-ацилантраниловых кислот с адамантильным заместителем, у которых противовоспалительный эффект сочетался с анальгетическим действием». На это утверждение тоже нужна ссылка. Было бы к месту указать, чем упомянутые соединения отличаются от соединений, синтезированных в рамках диссертационной работы.
5. В главе 2 (собственные исследования), на мой взгляд, много лишнего. Например, фразы «это кристаллические вещества белого цвета, нерастворимые в воде...».

#### Вопросы.

1. В диссертационной работе описан синтез многих рядов соединений: N-ацилированных антраниловых кислот, бензоксазины, амиды N-ацилированных антраниловых кислот и т.д. Почему автором не приведены обсуждения закономерностей протекания реакций, как влияют на выход конечных соединений природа заместителей, растворитель, температура и другие факторы?
2. В выводах к главе 4 (стр. 86) указано, что у 64 соединений были изучены фармакологические свойства. Причем, 3 соединения исследовались на инсектицидную активность, 52 – на антимикробную, 4 – на противогрибковую и 5 – на гипогликемическую. По какому принципу был сделан выбор?
3. Известно, что ИК- и ЯМР-спектроскопия это методы, которые подтверждают структуру. Из диссертационной работы не видно, какими методами пользовался диссертант для установления чистоты синтезированных соединений.

Сделанные замечания, однако, носят, в большей степени, рекомендательный характер и не снижают общей положительной оценки диссертационной работы Чупиной Т.А.

**Заключение.** Диссертационная работа Чупиной Татьяны Анатольевны на тему «Синтез, свойства и биологическая активность N-ацил-галоген(Н)антраниловых кислот, их замещенных, амидов, гидразидов, 3,1-бензоксазин-4-онов с адамантильным заместителем», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены обоснованные автором результаты исследований, посвящённые актуальной проблеме поиска эффективных лекарственных средств на основе производных антраниловой кислоты, содержащих в своей структуре адамантильный фрагмент.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненных исследований и практической значимости полученных результатов представленная работа полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, а ее автор Чупина Татьяна Анатольевна достоин присуждения искомой степени по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Оппонент:

**Новиков Михаил Станиславович**

Доктор фармацевтических наук, доцент,  
кафедра фармацевтической и токсикологической химии  
ГБОУ ВПО Волгоградского государственного медицинского университета  
400131, Волгоград,  
Пл. Павших Борцов, д.1.  
Тел. (8442) 943900.  
Электронная почта: m-novikov1@mail.ru