

УТВЕРЖДАЮ

Ректор ГБОУ ВПО

«Башкирский государственный
медицинский университет»

а России,

профессор



В.Н. Павлов

02 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу Чупиной Татьяны Анатольевны на тему «Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов и 3,1-бензоксазин-4-онов с адамантильным заместителем», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

Диссертационная работа Чупиной Татьяны Анатольевны посвящена разработке методик получения ранее неизвестных производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов, а также синтезу ариламидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот, бензилиденгидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты, доказательству предложенных химических структур, изучению физико-химических свойств, определению биологической активности и установлению зависимости «химическая структура - биологические свойства» синтезированных соединений.

Актуальность выполненной работы. Поиск биологически активных соединений (БАС) является одной из важнейших задач современной фармацевтической химии. Основным методом создания перспективных и

безопасных БАС остается органический синтез. Органические соединения составляют основу значительного количества лекарственных средств, применяемых в медицине и ветеринарии, проявляющих гипотензивную, противовоспалительную, противомикробную, противоопухолевую, анксиолитическую и другие виды фармакологической активности. Производные антралиловой кислоты обладают широким спектром биологической активности, в том числе диуретической, анальгезирующей и др. Производные адамантана проявляют выраженное противовирусное, противовоспалительное, противопаркинсоническое, спазмолитическое действие, действуют эффективно за счет проникновения через биологические мембраны. Синтез производных антралиловой кислоты с адамантильным заместителем является перспективным для создания БАС за счет потенцирования биологического действия каждого из компонентов и, как следствие, уменьшения неблагоприятных и токсических эффектов. В связи с этим данная работа, посвященная синтезу новых производных антралиловых кислот, в том числе с адамантильным заместителем и изучению их свойств, является актуальной.

Достоверность и новизна выводов и результатов диссертации.

Диссертантом проведены исследования по синтезу новых производных N-ацилгалоген(N)антралиловых кислот, амидов, гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов, в том числе ариламинов N-адамантоил-N-замещенных антралиловых кислот, бензилиденгидразидов N-адамантоилантралиловой кислоты и изучению их биологических свойств.

Автором разработаны методики синтеза 76 ранее неописанных N-ацилгалоген(N)антралиловых кислот, амидов, гидразидов, гидразонов 3,1-бензоксазин-4-онов. Определены оптимальные условия реакций.

Исследования проведены на высоком научном уровне с привлечением современных методов установления строения органических соединений. Структура синтезированных веществ установлена автором на основании данных ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

Несомненным достоинством является изучение биологической активности синтезированных веществ и определение острой токсичности двух новых соединений.

Ценность для науки и практики.

В результате проведенных исследований синтезированы новые ранее неописанные производные N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов, ариламинов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот, бензилиденгидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты. Среди полученных производных выявлены вещества, обладающие противомикробной, противогрибковой и глипогликемической активностью. Определена острая токсичность двух новых веществ при внутрибрюшинном введении. Вещества отнесены к 4 классу малотоксичных соединений.

Практическая значимость подтверждена положительным решением о выдаче патента РФ.

Оценка содержания диссертации, ее завершенность в целом и оформление.

Диссертация изложена на 119 страницах машинописного текста, содержит 16 таблиц и 11 схем и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов собственных исследований, экспериментальной части, результатов биологических испытаний, выводов, списка литературы, приложения.

Список литературы включает 137 наименований работ отечественных и зарубежных авторов.

Литературный обзор содержит обобщенные данные о распространенности антраниловой кислоты и ее производных в природе и их участии в метаболических процессах жизнедеятельности в растительных и животных организмах, способах получения и биологических свойствах производных антраниловой кислоты и бензоксазинов, а также производных антраниловой кислоты, содержащих адамантильный заместитель.

Литературный обзор дает достаточное представление о ведущихся исследованиях в этой области.

Выполненный анализ литературных данных позволил диссертанту определить и сформулировать задачи проводимого исследования.

Основную часть диссертации занимает обсуждение полученных результатов. В работе представлен достаточный фактический материал по синтезу, изучению физико-химических и биологических свойств производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов, гидразонов, 3,1-бензоксазин-4-онов, а также ариламидов N-адамантоил-N-замещенных антраниловых кислот, бензилиденгидразидов N-адамантоилантраниловой кислоты. Структуры ряда синтезированных соединений подтверждены.

В главе «Выявление качественной зависимости биологической активности от структуры полученных соединений» приведены данные изучения инсектицидной, противогрибковой и гипогликемической активности, противомикробного действия и определения острой токсичности синтезированных соединений и выявлены вещества, перспективные для дальнейших исследований.

Экспериментальная часть содержит унифицированные методики получения, позволяющие воспроизвести полученные результаты.

В целом работа представляется завершенной, написана доступным языком.

Замечания и пожелания по диссертации.

1. При описании спектров ЯМР ^1H синтезированных соединений не характеризуется влияние заместителя на смещение сигналов протонов (табл. 1, соединение 1в, таблица 2 соединение 2а).

2. Для установления структуры ряда соединений представлялось целесообразным использование масс-спектрометрии, ЯМР ^{13}C -спектроскопии.

3. В методиках получения натриевых солей (2а-в) не указано количество используемого спиртового раствора натрия гидроксида, в методиках

получения кислот (1a-e) не указано количество используемой воды и значения рН раствора после нейтрализации (стр. 65).

4. На чем основан выбор видов испытаний биологической активности синтезированных соединений и выбор веществ, для биологических исследований? Использовались ли программы прогноза биологической активности?

5. На основании полученных данных о биологической активности синтезированных соединений не представляется возможным установление качественной зависимости фармакологического действия от структуры.

6. В работе встречаются опечатки, отсутствие знаков препинания, неудачные выражения - «работа в этом направлении представляет интерес, так как это связано с многообразием», в тексте ссылка на таблицу 2 - должна быть таблица 3 (стр. 43), по тексту ссылки на схему 1 и соединения 1a-c, на схеме 1 представлены соединения 1-a-p (стр. 38), в таблице 2 нумерация соединений не соответствует схеме 2 (стр.4, 37, 43 и др.), приведена некорректная нумерация соединений 4ы, 4й (стр. 50).

Тем не менее, эти замечания не снижают ценности представленной работы.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати и обсуждены на научных конференциях.

Основные материалы диссертации опубликованы в научной печати, в том числе в 3 журналах из перечня ВАК, обсуждены на международном конгрессе и научных конференциях.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации, оценка работы в целом.

Представленный Чупиной Т.А. автореферат диссертации отражает содержание и выводы диссертации.

Полученные в результате исследования данные представляют научный и практический интерес для научных специалистов, работающих в фармацевтике, в области органического синтеза и создания новых перспективных биологически активных и безопасных веществ.

В целом диссертационная работа Чупиной Татьяны Анатольевны на тему «Синтез, свойства и биологическая активность производных N-ацилгалоген(Н)антраниловых кислот, амидов, гидразидов и 3,1-бензоксазин-4-онов с адамантильным заместителем» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой содержится решение актуальной задачи по поиску новых биологически активных производных антраниловых кислот. По своему научному уровню, объему и новизне выполненных исследований, достоверности и конкретной практической значимости, уровню апробации и опубликованию в печати диссертационная работа Чупиной Татьяны Анатольевны отвечает требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842), а ее автор Чупина Татьяна Анатольевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв обсужден на заседании кафедры послевузовского и дополнительного профессионального фармацевтического образования института последипломного образования ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России 9 февраля 2015 года (протокол № 7).

Заведующий кафедрой послевузовского
и дополнительного профессионального
фармацевтического образования ИПО
ГБОУ ВПО «Башкирский государственный
Медицинский университет» Минздрава России,
доктор фармацевтических наук

В.А. Катаев

Тел. (347) 272-62-95, e-mail: centr@bgu.ru

Почтовый адрес: 450000, г. Уфа, ул.