

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Курбатова Евгения Раисовича «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хинозолин-4(3Н)-онов» представленной на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02- фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационная работа, судя по реферату, посвящена разработке и оптимизации методик синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хиназолин-4(3Н)-онов. Выбранное диссертантом и консультантом направление исследования представляет интерес с точки зрения химического синтеза, теоретических исследований в ряду изучения структуры, свойств, биологической активности и внедрения в клиническую практику высокоэффективных и малотоксичных лекарственных препаратов в ряду производных галоген(Н)антраниловых кислот и 3,1-бензоксазин-4-онов и хинозолин-4(3Н)-онов., что является одной из первостепенных задач фармацевтической химии.

Известно что, производные антраниловой кислоты имеют важное практическое значение и за счет различной структурной модификации и нашли применение в медицинской практике в качестве противовоспалительных, анальгетических и жаропонижающих средств. Также известно, что производные антраниловой кислоты широко распространены в природе и входят в состав эфирных масел алкалоидов некоторых растений, являются продуктами жизнедеятельности микроорганизмов. Таким образом, цель, которая была поставлена перед диссертантом заключалась в разработке препаративных методов синтеза, изучения физико-химических свойств эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 1,3-бензоксазин-4-онов и хинозолин-4(3Н)-онов, что из предыдущих исследований академии, приводит к созданию новых эффективных малотоксичных лекарственных средств с разной биологической активностью, а именно анальгетической, противовоспалительной, проивогликемической и противомикробной активностью.

Научная новизна работы состоит в разработке и оптимизации методик синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антраниловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов и хинозолин-4(3Н)-онов.

Выявлены вещества из вновь синтезированных производных галогенантраниловых кислот, обладающие противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активностью. Для более активных синтезированных соединений определена острая токсичность.

Новизна выполненных исследований подтверждена тремя патентами РФ и положительным решением на его выдачу.

С точки зрения практической значимости работы у меня нет сомнений, автору многое удалось. В процессе работы синтезировано 213 новых неописанных в литературе соединений (напрашивается вопрос зачем?). На основе скрининга проведены

экспериментальные исследования веществ представляющие интерес для дальнейших изучения анальгетической, антимикробной, гипогликемической и противогрибковой активности.

Установлена зависимость АА от структуры соединений и отдельных фрагментов молекул, а также исследована взаимосвязь с квантово-химическими параметрами (Почему автором это сделано после синтеза полученных соединений? Если вначале, ему не пришлось осуществлять такой долгий путь к защите).

Работа апробирована на региональных, всероссийских и международных научных конференциях. Основное содержание диссертации представлено в 39 публикациях, в том числе 14 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций, рекомендованный ВАК РФ и три патента РФ и положительное решение на его выдачу. На мой взгляд, не стоило автору диссертации приводить в списке опубликованных им работ, работы научных семинаров молодых ученых (Волгоград).

Как и любая работа, связанная с проведением большого количества различных реакций, изучением химических свойств образующихся при этом соединений, доказательством их строения, фармакологическими исследованиями, не может быть абсолютно безупречной. При ознакомлении с авторефератов возникли замечания и вопросы. Вот некоторые из них:

1. Каким образом определялась чистота вновь полученных Вами соединений?
2. Почему в реферате не приводятся акты о внедрении Вашего исследования?
3. В реферате я не увидел количественного соотношения «связь структура-активность» анальгезирующей активности синтезированных Вами соединений.
4. Почему квантово-химические расчеты сделаны для соединений, для которых не были проведены биологические испытания? Обычно сначала проводится расчет, а потом синтез веществ с определенным фармакологическим действием.
5. Почему автор в реферате не приводит выход целевых продуктов?
6. Не понятно, почему автор приводит масс-спектры веществ, которые не отобраны для проведения углубленных фармакологических испытаний. Масс-спектры какой метод — прямой ввод или ГХ/МС, тогда время удерживания?
7. Я бы хотел узнать, почему автор делает акцент на иод (хлор) производные синтезированных им производных,? Я этого в реферате не увидел. Реакции очень интересны и значимы. Почему не предложены их механизм реакций.
8. Почему такая выборка биологической активности синтезированных веществ, по этому, не удастся проследить взаимосвязь заместителя на биологическую активность.
9. Не очень понятно зачем разрабатывать лабораторный регламент на амид N-аллилантраниловой кислоты если нет предклинических испытаний. Почему в реферате не приводится проект ВФС?
10. К сожалению, я в работе не увидел теоретического начала и научного направления, а это необходимо для докторской диссертации.

В целом работа представляет, судя по реферату, законченное научное исследование», является завершенной научно- квалификационной работой, в котором содержатся решения новых задач современной фармации. По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Курбатова Евгения Раисовича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, при условии, что автор работы даст мне в письменном виде и диссертационному совету ответы на поставленные мной вопросы, которые заверенные моей подписью будут приложены к документам защиты.

Согласен с ответами диссертанта на мои замечания по реферату, однако автор так и не сформулировал свое научное направление, а оно есть. Я подтверждаю, что автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия

Профессор кафедры фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии» Минздрава России, д. фарм.н.

Владимир Николаевич
Куклин

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт - Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А
8(812)234-57-29
info@phavminnotech.com

06 декабря 2014 г.

Подпись руки *Куклина В.Н.*
удостоверяю *06.12.2014*
Начальник ОД *Лавина И.С.*