

## ОТЗЫВ

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

Синтез новых биологически активных соединений, обладающих малой токсичностью и высокой эффективностью, является вопросом фармацевтической химии.

Антралиловая кислота и ее производные уже используются при получении разных гетероциклических соединений с противовирусным, противоопухолевым действием и другими разновидностями активности.

Поэтому автор диссертации поставил перед собой цель:

1. Разработать новые методики синтеза ранее неизвестных соединений в рядах галоген(Н)антралиловых кислот, хиразолин-4(3Н)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов с различными видами биологической активности;
2. Изучить связи структуры с фармакологическим действием полученных соединений;
3. Разработать лабораторный регламент на амид N-аллилантралиловой кислоты.

Чтобы выполнить намеченную цель, необходимо было решить ряд задач:

1. Осуществить синтез производных N-ацил-5-галоген(Н)антралиловых кислот, хиразолин-4(3Н)-онов, 3,1-бензоксазин-4-онов, изучить структуру и физико-химические свойства продуктов синтеза;
2. Выявить качественную связь фармакологического действия со структурой синтезированных соединений;
3. Провести обоснованный выбор некоторых рассчитанных квантово-химических параметров для получения уравнений регрессии; получить корреляционные уравнения, количественно описывающие зависимость аналгетического эффекта от выбранных квантово-химических параметров и позволяющие прогнозировать уровень аналгетического действия гипотетической молекулы;
4. Отобрать наиболее активные соединения для рекомендации их на углубленные исследования;
5. Модернизировать методику синтеза и разработать лабораторный регламент на субстанцию амида N-аллилантралиловой кислоты.

Диссертационная работа Курбатова Е.Р. имеет научную новизну:

1. Разработаны методики синтеза ранее неизвестных эфиров, амидов, гидразидов N-ацил-5-галоген(Н)антралиловых кислот, 3,1-

бензоксазин-4-онов и хиразолин-4(3H)-онов, структура которых установлена на основании ИК, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и хроматомаасспектрометрии;

2. Предложен новый синтез 3-амино-2-R-6-галогензамещенных хиразолин-4(3H)-онов при нагревании до температуры плавления и выдерживании в течение 1-2 мин. гидразидов N-ацил галоген(H) антралиловых кислот;
3. Разработана методика получения амида 5-водантралиловой кислоты йодированием амида антралиловой кислоты при комнатной температуре в течение 3ч и усовершенствована методика синтеза амида N-аллилантралиловой кислоты как перспективного соединения для внедрения в медицинскую практику;
4. Выявлены вещества, обладающие высокой противовоспалительной, анальгетической и гипогликемической активностью, для которых была определена острая токсичность.

Работа Курбатова Е.Р. имеет практическую значимость. Проведены исследования веществ на ряд активностей: противовоспалительную, анальгетическую, антимикробную.

Установлена зависимость АА от структуры соединений и отдельных фрагментов молекул, а также исследована взаимосвязь с квантово-химическими параметрами. Количественное соотношение «структура-анальгетическое действие» позволило обосновать пути направленного синтеза высокоэффективных соединений с анальгетическим действием.

По результатам научных исследований были оформлены 6 актов внедрения. Новый подход к синтезу 3-амино-2R-6-галогензамещенных хиразолин-4(3H)-онов на основе гидразидов N-ацил галоген(H) антралиловых кислот используется аспирантами Пермского государственного национального исследовательского университета (ПГНИУ) на кафедре органической химии для получения новых соединений.

Материалы работы докладывались и обсуждались на Международных (Черновцы, 2010г.; Пермь, 2006г.; Москва, 2011г. Харьков, 2009г.) Всероссийских (Москва, 2006г., 2013г.; Пермь, 2006-2009г.г.; Кемерово, 2007г.; Чебоксары, 2012г.; Волгоград, 2013г.; Курск, 2011г.) и местных форумах (Пермь, 2006-2009г.г.).

По теме диссертации опубликовано 39 научных статей, 14 из них - в изданиях, рекомендованных ВАК, получено 3 патента на изобретение.

Работа написана на высоком научном уровне в традиционном стиле. Она содержит введение, собственные исследования, выводы и список литературы.

В диссертации описаны методики получения, физико-химические свойства новых соединений и доказана их структура на основе спектральных данных.

Автором диссертации Курбатовым Е.Р. проведена очень большая работа по синтезу, изучению структуры и связи полученных соединений с фармакологической их активностью.

Очень жаль, что синтезированная N-этилоксамоил-5-подантраиловая кислота, обладающая большой противомикробной активностью, не получила дальнейших исследований

Таким образом, диссертация Курбатова Е.Р. – «Экспериментальные и теоретические исследования поиска биологически активных соединений в рядах производных галоген(Н)антраиловых кислот, 3,1-бензоксазин-4-онов, хиразолин-4(3Н)-онов» является законченным научным исследованием, полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013г, предъявляемым к докторским диссертациям, и сам автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02-фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Профессор кафедры аналитической  
и органической химии государственного  
бюджетного образовательного учреждения  
высшего профессионального образования  
«Тюменская государственная медицинская  
Академия» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации,  
доктор фармацевтических наук

Алик Иванович Сичко

Адрес учреждения:  
625023 г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54.  
E-mail: [tgma@tyumtma.ru](mailto:tgma@tyumtma.ru).  
Тел. (3452) 20-21-97  
Факс . (3452) 20-62-00

Подпись профессора Сичко А.И. заверю:

Секретарь Ученого Совета  
академии, доцент

11 декабря 2014г.