

Отзыв

официального оппонента доктора фармацевтических наук, профессора Шевердова Владимира Петровича на диссертационную работу Пантюхина Алексея Александровича «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных» в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Министерства здравоохранения РФ», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность проблемы.

Поиск новых биологически активных веществ является важным направлением развития фармацевтической науки.

В органическом синтезе 1,3-дикетоны используются как источники получения различных гетероциклических соединений, многие из которых обладают биологической активностью. Среди них обнаружены вещества, проявляющие противомикробную, противовоспалительную, анальгетическую, антикоагулянтную, гипогликемическую и другие виды активности. Следует отметить, что бициклические 1,3-дикетоны являются малоисследованной группой соединений. Разработка методик синтеза новых 1,3-дикетонов, изучение физико-химических свойств биологически активных веществ на их основе являются предпосылкой к внедрению предлагаемых веществ в медицинскую практику в качестве лекарственных средств, в связи с этим диссертационную работу А.А. Пантюхина можно считать, актуальной.

Научная новизна работы.

Предложены методики синтеза бициклических 1,3-дикетонов и их производных, структуры которых установлены на основании ЯМР ^1H -, ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа.

Предложены методы синтеза ранее неизвестных 3-арил- и 3-арилметил-

4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.

В результате биологического скрининга выявлены вещества, обладающие высокой антибактериальной, противогрибковой, анальгетической, гипогликемической активностью и низкой токсичностью.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений, сформулированных в диссертационной работе.

Степень обоснованности и достоверности научных результатов подтверждены использованием, классических и усовершенствованных методик синтеза, современных методов исследования с применением компьютерных технологий, физико-химических методов анализа подтверждения структуры полученных соединений (методов ЯМР ^1H -, ^{13}C , ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа). Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе Пантюхина А.А., обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Выводы по результатам исследования соответствуют поставленным задачам и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Теоретическая значимость

Ранее известный метод ацилирования енаминов был использован для целенаправленного поиска лекарственных веществ.

В результате сформирована синтетическая база, позволившая осуществлять широкий фармакологический скрининг. Предложены методы конструирования ряда гетероциклических систем.

Проведен анализ результатов исследования биологической активности синтезированных соединений и выявлены вещества, превышающие по уровню действия известные лекарственные препараты.

Полученные данные могут быть использованы в качестве рекомендаций для дальнейшего целенаправленного поиска лекарственных веществ.

Практическая значимость

Разработаны способы синтеза гетероциклических соединений - производных 1,3-дикетоннов: 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, 3-арил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пиразолов, 3-(*n*-толил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидро-2*H*-циклодо-дека[с]пиразола, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, 3-арил-5,6-дигидроциклопента[с]изоксазолов, 3-(4-бромфенил)-4,5,6,7,8,9,10,11,12,13-декагидроциклододека[с]изоксазола, 2-амино-4-арил-5,6,7,8-тетрагидро-хиназолинов, 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.

Среди полученных соединений проведен скрининг 46 соединений на анальгетическую, гипогликемическую и противомикробную активности. Обнаружены соединения, проявляющие эти виды активности.

В результате биологических испытаний получены три патента на изобретения. Наиболее активное вещество – 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид предложен для внедрения в практику. Это соединение в настоящее время проходит расширенные исследования.

Существенным также является тот факт, что исходные вещества (циклогексанон, триэтиламин, нафтилуксусная кислота и многие ароматические кислоты) являются продуктами крупнотоннажного производства химической промышленности, их стоимость в современных условиях рынка минимальна.

Основные положения диссертационной работы Пантюхина А. А. доложены и обобщены на международных, Всероссийских и региональных конференциях.

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК, получено 3 патента РФ.

Содержание автореферата отражает содержание диссертационной работы.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2 и 3 паспорта специальности «фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Содержание диссертации.

Содержание работы изложено на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов и списка литературы. Список литературы включает 143 работы отечественных и зарубежных авторов. Диссертация содержит 31 таблицу, 39 схем, 11 рисунков.

Первая глава представляет собой литературный обзор по синтезу, химическим свойствам и биологической активности 1,3-дикетонных и их производных. Во второй главе приводится обсуждение результатов химических исследований. В третьей главе приведены результаты изучения фармакологической активности соединений. В четвертой главе изложена экспериментальная часть исследования.

Замечания по оформлению и содержанию работы.

1. Не указано есть ли в ряду соединений 1–12 известные и соответствуют ли их температуры плавления и спектральные данные литературным ?

2. В спектрах ПМР отсутствуют константы спин-спинового взаимодействия (КССВ).
3. Большой объем текста в диссертации по прогнозу биологической активности (с.60 – 81) вызывает вопрос: какие выводы сделаны и есть ли связь с полученными результатами ?
4. Не приведены величины ЛД₅₀ синтезированных соединений и известных препаратов.
5. Наиболее активные тетрагидроиндазолы являются потенциальными лекарственными препаратами. Какие для них можно предложить качественные реакции ? Что можно сказать об их свойствах (устойчивость, растворимость и т.п.), что очень важно для потенциальных лекарственных веществ.
6. В диссертации имеются неудачные выражения и опечатки (с.25, 31 и др.)

Заключение.

Несмотря на замечания и вопросы, считаю, что по совокупности полученных результатов диссертационная работа Пантюхина А. А. на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной проблемы поиска новых биологически активных веществ с различными видами активности.

По актуальности, новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения диссертационная работа Пантюхина А. А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к кандидатским

диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

доктор фармацевтических наук, профессор
кафедры органической и фармацевтической
химии ФГБОУ ВПО «Чувашский
государственный университет
имени И.Н. Ульянова»

Шевердов

Владимир Петрович

« 27 » февраля 2015 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования «Чувашский государственный
университет имени И.Н. Ульянова»
428015, г. Чебоксары, Московский
проспект 15, ЧГУ им. И.Н. Ульянова
телефон: 8(8352) 58-30-36
электронная почта: office@chuvsu.ru

