

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Пантюхина Алексея Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных», представленную на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Диссертационная работа Пантюхина А.А. посвящена синтезу прекурсоров - бициклических 1,3-дикетонов, лекарственных веществ гетероциклического ряда: пиразолов, изоксазолов, хинозолов, бензимидазолов и др., как продуктов взаимодействия 1,3-дикетонов с различными бинуклеофилами и исследованию их биологической активности.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена, в первую очередь, практическим отсутствием надежных методик препаративного синтеза гетероциклических лекарственных веществ, изучаемых в работе (доступность и стоимость исходных веществ, простота выделения конечного продукта, высокий выход конечных соединений) и проявляющих высокую биологическую активность. Кроме того, попытка установления взаимосвязи строения молекул биологически активных веществ определенного класса и их фармакологического действия, является важнейшей приоритетной задачей фармацевтической химии, позволяющей выявить наиболее эффективные и безопасные лекарственные вещества.

Научная новизна диссертационного исследования Пантюхина А.А. заключается в следующем:

- впервые проведены систематические исследования реакции ацилирования циклических енаминов с последующим гидролизом до соответствующих 1,3-дикетонов, являющихся прекурсорами;
- синтезированы и изучены:
 - 20 производных пиразола (схемы 4-6) по реакции 1,3-дикетонов и гидразингидратом, при этом одно из соединений 3-(2,4-дихлорфенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазол (соединение 24) проявляет выраженное **антимикробное** действие, а соединения 14-21 обладают гипогликемической активностью;
 - 11 **анальгетиков** из группы изоксазола (схемы 7-9) по реакции 1,3-дикетонов с гидроксиламином, из которых соединение 36 доказано методом РСА;
 - шесть 2-амино-4-R-5,6,7,8-тетрагидрохиназолов и их гирохлоридов;

- три 1,3-дигидроспиро[бензо][d]имидазол-2,1'-циклогексан]-2'-ил)метанонов, из них структура соединения 55 доказана методом РСА;
- два 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолина,
- два этиловых эфира 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.

- установлено влияние структуры синтезированных соединений на анальгетическую и гипогликемическую активность:

- анальгетическая активность как для исходных дикетонов, так и для соответствующих им бензизоксазолов повышается при наличии в ароматическом ядре двух метильных или метокси-групп; высокая анальгетическая активность характерна для ряда 2-ароилциклогексанонов и соответствующих им 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов;
- наиболее выраженным гипогликемическим действием обладают производные пиразола, имеющие заместители только во 2 положении (схема 4, таблица 8, соединения 14-16,18,19,21).

Теоретическая и практическая значимость работы подтверждена систематическими исследованиями биологической активности (противомикробной, анальгетической, гипогликемической), проводимыми совместно с научно-исследовательской лабораторией БАВ ЕНИ ГОУ ВПО «Пермского государственного научно-исследовательского университета», а также патентами (RU2485105C1 2012 г., RU2459808C1 2012 г., RU2469027C2 2012 г.).

Диссертационная работа не содержит каких-либо принципиальных недостатков и выполнена на современном теоретическом и экспериментальном уровне. Полученные данные сомнений не вызывают. Однако после прочтения автореферата возникают некоторые вопросы и пожелания:

- желательно было привести сопоставительный анализ предлагаемых и известных методов синтеза производных бициклических 1,3-дикетонов, раскрыть достоинства и преимущества предлагаемых автором синтетических подходов;
- непонятно из автореферата структура всех ли соединений была доказана методами ЯМР ¹H, ИК и масс-спектрометрии, или только соединения 58, 59, приведенные на схеме 13. Это особенно важно, поскольку РСА приведен только для двух соединений (55, 36);
- желательно было для соединений 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорида, рекомендованного для

углубленного изучения, указать методы контроля качества этого соединения как фармацевтической субстанции.

Учитывая актуальность проведенного исследования, его объем, научную и практическую значимость полученных результатов, достоверность выводов, считаю, что диссертационная работа Пантюхина Алексея Александровича соответствует всем требованиям, изложенным в п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, и является завершенной научно-квалификационной работой, а ее автор – Пантюхин А.А., заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Мельникова Нина Борисовна

Заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, доктор химических наук, профессор

603950 г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1
телефон/факс: +7-831-439-09-43; +7-831-432-80-75
E-mail: melnikovanb@gmail.com

Подпись д.х.н., профессора Н.Б. Мельниковой заверяю