

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора химических наук, профессора Юнниковой Лидии Петровны 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.

Создание новых оригинальных лекарств, безусловно, актуальная задача. Основными критериями при выборе потенциального лекарственного вещества для углублённых исследований являются фармакологические показатели: эффективность действия, низкая токсичность, минимум побочных действий.

1,3-Дикарбонильные соединения, в частности, 1,3-дикетоны, известны в качестве реагентов в химии гетероциклов. Классической реакцией получения циклических 1,3-дикетонов является ацилирование енаминов. Несмотря на то, что названные методы используются давно, целенаправленные исследования в этой области с целью фармакологического скрининга до настоящего времени в этой области малоизвестны.

Таким образом, поиск новых биологически активных соединений среди бициклических 1,3-дикетонов и их производных, а также установление закономерностей, объясняющих зависимость биологического действия от структуры молекулы, является актуальным.

Научная новизна работы.

Исходя из 1,3-дикетонов в качестве стартовых веществ автором разработаны методы синтеза разнообразных гетероциклов и систем: 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 и др. Заслуживает

внимания необычное течение реакции 2-(2,4-диметилбензоил)-циклогексанона с о-фенилендиамином, ведущее к образованию системы дибензазепина.

Получено более пятидесяти новых соединений, среди которых обнаружены вещества, обладающие анальгетическим, антибактериальным, противогрибковым, гипогликемическим действием при низкой токсичности.

Автором впервые синтезированы производные 4,5,6,7-тетрагидроиндазола, проявляющие высокую антимикробную активность, которая подтверждена патентами. Особо следует отметить, что полученные тетрагидроиндазолы образуют устойчивые гидрохлориды, что в сочетании с доступностью исходных реагентов делает их перспективными для внедрения в качестве лекарственных веществ.

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 и подтверждения структуры полученных соединений. Научные положения и выводы, сформулированные в работе Пантюхина А. А., обоснованы, достоверны и логично вытекают из представленных экспериментальных данных.

Теоретическая значимость

Осуществлен фармакологический скрининг 59 новых соединений. Обнаружены вещества, обладающие анальгетическим, антибактериальным, противогрибковым, гипогликемическим действием и низкой токсичностью.

Предложены способы получения ранее неизвестных 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, 4-арил-3,6,7,8-тетрагидрохиназолинов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновой кислоты и других гетероциклических систем.

В итоге исследования создана синтетическая база для биологического скрининга, выявлены закономерности «структура-активность», что даёт возможность прогнозирования дальнейших путей скрининга.

Практическая значимость

Предложены способы синтеза гетероциклических производных 1,3-дикетонов: 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов, 3-арил-2,4,5,6-тетрагидроциклопента[с]пирозолов, 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-дигидро-цикло-пента[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-тетрагидрохиназолинов, 3-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолинов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновых кислот.

Осуществлён скрининг большей части полученных соединений на анальгетическую, гипогликемическую и противомикробную активности. Получено три патента на наиболее активные вещества, обладающие анальгетической, антибактериальной, противогрибковой активностью. По результатам работы для углублённых исследований предложено наиболее активное соединение - 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагиндазола гидрохлорид, обладающее антимикробным действием МИК/МБК 0,5/2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus aureus* и 2/62,5 мкг/мл в отношении *Candida albicans* при значении ЛД₅₀ более 1000 мг/кг.

Основные положения диссертационной работы Пантюхина А. А. доложены и обобщены на конференциях различного уровня. По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 в журналах перечня ВАК. 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 фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Содержание диссертации.

Диссертационная работа Пантюхина А. А. изложена на 117 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы. Список литературы включает работы как отечественных, так и зарубежных авторов, всего 143 наименования.

В первой главе приводится обзор литературы и обоснование выбора в качестве объектов исследования 1,3-дикетонов и их гетероциклических производных. Автором проанализированы данные по методам синтеза, свойствам и биологической активности данных соединений.

Вторая глава посвящена синтезу и установлению структуры бициклических 1,3-дикетонов и их производных. В третьей главе приведены результаты биологических исследований синтезированных соединений. Проведен фармакологический скрининг на наличие у вышеназванных веществ анальгетической, антибактериальной, противогрибковой и гипогликемической активности, приведены данные по острой токсичности.

В четвертой главе приводятся данные о методах исследования и используемом оборудовании.

Замечания и пожелания по оформлению и содержанию работы.

1. В реакциях 1,3-дикетонов с гидразингидратом и гидроксиламином могут образоваться простые продукты присоединения двух молекул гидразина или гидроксиламина. Почему образуются ароматические гетероциклы?
2. Чем объясняется выбор структур исходных циклических кетонов? Почему в случае циклододеканона получено всего одно соединение?

3. Насколько соответствуют прогнозы OSIRIS Property Explorer и PASS – Online результатам биологических испытаний?
4. Обзор литературы написан очень хорошо, однако на странице 14 термин «при укреплении раствора» в фразе «При разбавлении концентрация енола увеличивается, а при укреплении раствора - уменьшается». Применяется ли сейчас такой термин?
5. На странице 53 в таблице 12 химический сдвиг сигнала в таблице не соответствует сигналу в тексте для структуры 57?
6. В качестве пожелания: в диссертационной работе «научная новизна» и «выводы» одинаковы. Обычно избегают совершенно одинаковых формулировок для данного случая.

Заданные вопросы и сделанные замечания не принципиальны и не снижают значимости и достоинства диссертационной работы.

Заключение.

Диссертационная работа Пантюхина Алексея Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных», представленная в диссертационный совет Д 208.068.01 при ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки), представляет собой завершённую научно-квалификационную работу. Работа выполнена на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. По актуальности выбранной темы, научной новизне исследований и полученных результатов, их практической значимости, степени обоснованности и достоверности научных результатов, положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, диссертация Пантюхина Алексея Александровича соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к

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

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
профессионального образования
«Пермская государственная
сельскохозяйственная академия
имени академика Д.Н.
Прянишникова»
д.х.н., профессор,
зав. кафедрой общей химии

Юнникова Лидия Петровна

614000, г. Пермь, ул. Краснова, 10.
Кафедра общей химии
+7 (342) 212-95-68,
e-mail: chem@pgsha.ru

Подпись Л.П. Юнниковой
Заверяю:
Проректор ФГБОУ ВПО
Пермская ГСХА
« 2 » марта 2015 г.

С.Л. Елисеев