



**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ
ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ**

(ГБОУ ВПО СПбХФА Минздрава России)

Проф. Попова ул., д.14, лит.А

Санкт-Петербург, 197376

Телефон 234-57-29. Факс: 234-60-44

E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007

ИНН 7813045875, КПП 781301001

02.03.2015 № 01-227

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,
профессор, доктор
фармацевтических наук

И.А. Наркевич

И.А. 2015 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научной и практической значимости диссертационной работы Пантюхина Алексея Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных», представленной 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

Актуальность проблемы. В современных условиях актуальным является создание новых отечественных лекарств. В связи с этим важной задачей современной фармацевтической химии будет поиск новых биологически активных соединений, обладающих высокой активностью и низкой токсичностью. Новые лекарственные вещества постоянно требуются в ряду антимикробных препаратов, т.к. к ним образуются устойчивые

штаммы микроорганизмов. Несомненный интерес представляет и поиск веществ, родственных по структуре алкалоидам, т.к. последние проявляют разнообразное фармакологическое действие. В этом направлении очень удобными исходными соединениями являются 1,3-дикетоны. Таким образом, актуальность темы не вызывает сомнений.

Связь задач исследования с планом фармацевтической науки. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России (№ государственной регистрации 01.9.50 00 7426).

Научная новизна исследования и полученных результатов. Предложен метод синтеза 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов на основе реакции ацилирования циклических аминов. Разработан метод синтеза 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов. Обнаружено, что при кипячении о-фенилендиамина и 2-(2,4-диметилбензоил)-циклогексанона в ледяной уксусной кислоте образуется 1,4-добензазепин, которые затем ацилируются остатком 2,4-диметилбензойной кислоты. Реакцией бициклических 1,3-дикетонов с ацетатом формамида и карбонатом гуанидина получены соответствующие 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолы. Кипячением 2-арилциклогексанонов с этилглицинатом в толуоле привело к образованию производных 4,5,6,7-тетрагидроиндола. Впервые получены вещества в ряду 4,5,6,7-тетрагидроиндазола, проявляющие высокую антимикробную активность при низкой токсичности. Практическая значимость полученных результатов подтверждена патентами.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов. Автором осуществлен синтез новых 59 соединений, проведены фармакологические исследования, с целью выявления антимикробной (47), анальгетической (13) и гипогликемической (6) активности. В результате проведенных исследований обнаружены вещества, обладающие выраженным антибактериальным (*Staphylococcus aureus*) и противогрибковым действием

(*Candida albicans*) в сочетании с низкой токсичностью. Обнаружено, что для 2-ароилциклогексанонов и производных от них бензизоксазолов характерно наличие анальгетической активности. Скрининговые исследования в ряду 3-арил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов показали наличие в этом ряду веществ, обладающих гипогликемическим действием.

В качестве итога работы можно рассматривать 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, обладающий антимикробным действием, МИК/МБК составляют 0,5/2 мкг/мл в отношении *Staphylococcus aureus* и 2/62,5 мкг/мл в отношении *Candida albicans* при величине ЛД₅₀ более 1000 мг/кг при пероральном введении.

Личный вклад автора. Соискатель непосредственно участвовал в синтезе органических соединений, обработке и обосновании экспериментальных данных, апробации результатов исследований, подготовке и написании научных публикаций по выполненной работе.

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.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы достаточно полно доложены на Международных конференциях. Российских конференциях с международным участием и в межвузовских научно-практических конференциях.

Конкретные рекомендации по использованию результатов работы и выводы диссертации. Полученные результаты и выводы диссертационной работы Пантюхина А.А. должны быть использованы в дальнейших исследованиях в поиске новых лекарственных средств разного фармакологического направления медицинскими и фармацевтическими

научно-исследовательскими институтами и ВУЗами, кафедрами органической и фармацевтической химии, фармакологии.

Публикации. Основное содержание диссертационной работы Пантюхина А.А. представлено в 15 публикациях, в том числе: 5 статей в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий для опубликования основных научных результатов диссертации, рекомендованный ВАК РФ. Получено 3 патента.

Объем и структура 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.

Во введении диссертации соискателем обоснована актуальность темы, определены цель и задачи исследования, сформулирована научная новизна и практическая значимость, определены основные положения, выносимые на защиту, отражена апробация работы.

Первая глава рассматривает синтез, свойства, биологическую активность 1,3-дикетенов и гетероциклов, получаемых на их основе (обзор литературы с. 8-23).

Глава вторая посвящена изложению материала о синтезе новых производных бициклических 1,3-дикетенов. Обсуждается их строение и реакционная способность (с. 24-58).

В третьей главе автором рассматриваются вопросы биологической активности (противомикробная, анальгетическая и гипокликемическая) и острой токсичности вновь синтезированных производных 1,3-дикетенов (с. 59-93).

Четвертая глава содержит методики синтеза заявленных автором в диссертации соединений (с. 94-98)

Выводы, в основном, соответствуют задачам и целям, поставленным соискателем во введении диссертации.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с существующими требованиями, его содержание соответствует основным положениям работы.

В ходе рецензирования диссертационной работы возникли следующие вопросы и замечания:

1. В качестве стартовых веществ (с.25, схема 24) взяты производные пиперидина. Чем объясняется такой выбор структуры исходных енаминов? По данным литературы с бóльшим выходом получают производные пирролидина и морфолина.

2. В схеме образования производного дибензазепина (с.51) следовало бы дать предполагаемый механизм ацилирования с участием атома азота.

3. Производные тетрагидроиндазола образуют устойчивые гидрохлориды. По какому из атомов азота идёт солеобразование?

4. При исследовании антимикробной активности (с.12 – 14 автореферата) в качестве препаратов сравнения использованы фенилсалицилат и диоксидин. Чем обусловлен такой выбор?

5. Было бы весьма полезно в диссертации приводить более подробные данные из рентгеноструктурного исследования полученных соединений (длины связей, торсионные углы).

Указанные 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, выполненную 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, диссертационная работа 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.

Диссертация и отзыв обсуждены на заседании кафедры органической химии

Протокол заседания № 7 от 05 февраля 2015 года.

Проректор СПХФА по научной работе
заведующий кафедрой органической химии
д.х.н., профессор

И.П. Яковлев

Доцент кафедры органической химии
к. фарм. наук

Е.В. Куваева