

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.068.01 НА БАЗЕ
ГБОУ ВПО «ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
АКАДЕМИЯ» МИНЗДРАВА РОССИИ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17.03.2015 г. № 10

о присуждении Пантюхину Алексею Александровичу, гражданину Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных» по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите 23.12.2014 г., протокол № 41 диссертационным советом Д 208.068.01 на базе ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, 614990, г. Пермь, ул. Полевая, 2, № 3-6 от 14.01.2011 г.

Соискатель Пантюхин Алексей Александрович 1990 года рождения, в 2012 году окончил ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздравсоцразвития России.

Диссертация выполнена на кафедре общей и органической химии (до 2014 года – неорганической химии) ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России.

Научный руководитель – д.ф.н., доцент Михайловский Александр Георгиевич, ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Минздрава России, кафедра общей и органической химии, доцент.

Официальные оппоненты: Шевердов Владимир Петрович, д.ф.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», кафедра органической и фармацевтической химии, профессор

Юнникова Лидия Петровна, д.х.н., профессор, ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова», кафедра общей химии, заведующая кафедрой

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, г. Санкт-Петербург в своем положительном заключении, подписанном Яковлевым Игорем Павловичем, д.х.н., профессором, заведующим кафедрой органической химии, Куваевой Еленой Владимировной, к.ф.н., доцентом кафедры фармацевтической химии, указала, что диссертационная работа Пантюхина Алексея Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетон и их производных» представляет собой законченную научно-квалификационную работу, выполненную на высоком теоретическом и экспериментальном уровне. По актуальности, объему и новизне исследований, теоретической и практической значимости, степени обоснованности и достоверности выводов и результатов, степени апробации и опубликованию основных положений в печати диссертационная работа Пантюхина А.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013, предъявляемым к диссертациям, а ее автор Пантюхин Алексей Александрович заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Соискатель имеет 15 опубликованных работ, из них 5 работ – в рецензируемых научных изданиях, 3 патента на изобретения. Работы посвящены синтезу органических соединений и изучению их биологической активности. В работах достаточно полно отражено содержание диссертационной работы.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

– Кузнецова Петра Васильевича, д.ф.н., профессора, заведующего кафедрой фармацевтической химии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России; основной претензией к качеству автореферата является сверхлаконичность текста и рисунков, из которых до конца не ясно, какие же химические свойства имеются у полученных веществ. Например, окрашены ли (и как?) енольные формы (см. схему 1 на стр. 6 автореферата), каковы их ИК, ЯМР спектры? Отсутствие этих параметров в тексте автореферата не позволяет иногда оценить правильность предложенных

конечных химических структур (см. раздел 2.7 на стр. 11 автореферата). Эти недостатки транслируются и на итоговые параметры диссертационной работы – всего 117 стр. текста (включая 143 литературные ссылки обзора, таблицы и схемы ...).

– Алексеева Владимира Георгиевича, д.х.н., доцента, профессора кафедры неорганической и аналитической химии ФГБОУ ВО «Тверской государственной университет» при рассмотрении автореферата возникают некоторые замечания: 1. Очевидно, что при синтезе нового химического соединения первым этапом его изучения является определение элементного состава, и только затем проводятся структурные исследования. К сожалению, в автореферате ничего не сказано об использованных методах элементного анализа, полученных результатах и их соответствии теоретическому составу полученных веществ. 2. Раздел «Выводы» (за исключением п. 7) дословно совпадает с разделами «Научная новизна» и «Практическая значимость». Думаю, что выполнив такую объемную и интересную работу, к формулировке выводов автору стоило отнестись более внимательно.

– Курбатова Сергея Васильевича, д.х.н., заведующего кафедрой химии природных и высокомолекулярных соединений химического факультета ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет»;

– Мельниковой Нины Борисовны, д.х.н., профессора, заведующей кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; 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.

– Великородова Анатолия Валериевича, д.х.н., профессора, заведующего кафедрой органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет» Минобрнауки России; при рассмотрении связи «структура – активность» может возникнуть вопрос: наибольшую антимикробную активность проявляют вещества, имеющие в своей структуре циклогексановый цикл. Чем объяснить, что уменьшение всего на одно метиленовое звено приводит практически к потере эффекта?

– Петрова Александра Юрьевича, д.ф.н., профессора, заведующего кафедрой фармации ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; следует отметить ряд замечаний: 1. Целесообразно привести в автореферате не только данные РСА, но и иные спектральные характеристики полученных препаратов, тем более что в автореферате сказано для доказательства структуры использовали ЯМР. 2. Не ясно из автореферата, почему выбраны в качестве исходных синтонов именно эти дикетоны, почему не использовали, например, гетероциклы, содержащие дикетоны или иные 3. В чем смысл и причины проведения таких массивных исследований на противомикробную активность – есть какие-либо предпосылки или литературные данные? По результатам прочтения автореферата диссертации возникли следующие вопросы: 1. Что может произойти при замене формамида в схеме 12 на гуанидин или аминогуанидин? 2. Возможно ли использовать в схеме 13 вместо эфиров аминокислот сами аминокислоты?

– Зачиняева Ярослава Васильевича, д.х.н., д.б.н., профессора кафедры социального и естественнонаучного образования ФГБОУ ВПО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», г. Санкт-Петербург; вопрос – наиболее активные вещества представляют собой гидрохлориды; не ясно, насколько они водорастворимы и какая предполагается для них лекформа?

Все рецензенты считают, что диссертационная работа Пантюхина Алексея Александровича является законченной научно-квалификационной работой,

которая по актуальности, научной новизне, научной и практической значимости, достоверности полученных результатов, уровню внедрения соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их достижением в данной отрасли науки, наличием публикаций в соответствующей сфере исследования и способностью определить научную и практическую ценность диссертационной работы.

Первый официальный оппонент – **Шевердов Владимир Петрович**, д.ф.н., профессор кафедры органической и фармацевтической химии ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», является ведущим ученым в области целенаправленного синтеза биологически активных соединений, имеет публикации по данной теме.

Второй официальный оппонент – **Юнникова Лидия Петровна**, д.х.н., профессор, зав. кафедрой общей химии ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова». Является ведущим специалистом в области органического синтеза биологически активных соединений. Имеет публикации в ведущих научных журналах России и зарубежных изданиях.

Ведущая организация – ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России является одним из ведущих учреждений, имеющих значительные достижения в научных исследованиях в области синтеза биологически активных веществ.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики синтеза новых 1,3-дикетонов, 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолов и их солей, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолов, 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолов, этиловых эфиров 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2-индолкарбоновой кислоты; всего получено 59 веществ, из

них 58 новые;

изучены физико-химические свойства синтезированных соединений, а также биологическая активность 47 из них; обнаружены вещества, обладающие анальгетическим, антибактериальным, противогрибковым, гипогликемическим действием и низкой токсичностью;

предложено для углубленных фармакологических исследований соединение 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, проявившее выраженную антибактериальную и противогрибковую активности;

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что

представлено развитие направления в области синтеза производных 1,3-дикетонов, в результате чего получены ранее неизвестные 3-арил- и 3-арилметил-4,5,6,7-тетрагидроиндазолы, 3-арил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензизоксазолы, 4-арил-5,6,7,8-тетрагидрохиназолины;

обоснована перспективность дальнейшего поиска биологически активных соединений среди 1,3-дикетонов и их производных.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики

подтверждается тем, что получены патенты РФ на четыре активных соединения: 3-(3,4-диметоксифенил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, анальгетическое и противомикробное средство: пат. RU2485105C1; 3-(1-нафтилметил)-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлорид, средство, обладающее противомикробными свойствами: пат. RU2459808C1; 3-(2-бромфенил) и 3-бензил-4,5,6,7-тетрагидроиндазола гидрохлориды, противомикробное средство на их основе: пат. RU2469027C2. Указанные соединения можно рассматривать как потенциальные лекарственные средства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс физических, химических, биологических, статистических и других методов исследования. Структура всех синтезированных соединений подтверждена с помощью современных методов анализа: ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C -спектроскопии, масс-спектрометрии и рентгеноструктурного анализа; выводы по результатам биологической активности статистически достоверны и обоснованы

достаточным объемом выборочных совокупностей, апробацией на международных, всероссийских научно-практических конференциях.

идея исследования базируется на современных подходах к поиску биологически активных соединений.

Личный вклад соискателя состоит в изучении и обобщении данных отечественной и зарубежной литературы по методам синтеза, свойствам и биологической активности 1,3-дикетонов и продуктов их химических превращений; осуществлении синтеза ранее неизвестных производных этого ряда, анализе результатов их фармакологического скрининга, обобщении и интерпретации экспериментальных данных; подготовке и опубликовании научных статей и тезисов; написании диссертации и автореферата.

На заседании **17.03.2015** г. диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертационная работа Пантюхина Алексея Александровича на тему «Синтез, свойства и биологическая активность бициклических 1,3-дикетонов и их производных» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой представлено решение научной и практической задачи фармации – направленного поиска биологически активных соединений – потенциальных лекарственных средств, имеющей важное значение для создания отечественных лекарственных препаратов, соответствует критериям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, и принял решение присудить Пантюхину А.А. ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человек, из них 10 докторов наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия, участвовавших в заседании, из 28 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за 21, против нет, недействительных бюллетеней нет.

Председатель диссертационного совета

Л.А. Чекрышкина

Ученый секретарь диссертационного совета

Н.В. Слепова

17.03.2015 г.