

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецова Александра Сергеевича
«Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе
химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-
оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов»,
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических
наук по специальности 14.04.02—фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Тема диссертационного исследования является современной и актуальной, так как направлена на поиск новых отечественных фармацевтических субстанций. Данное направление согласуется со стратегией развития отечественной фармации Правительства Российской Федерации «Фарма-2020».

В литературе описаны неоспоримые преимущества биодоступности соединений, содержащих фрагмент адамантила, что позволяет вводить их через биологические мембраны в клетку.

Адамантансодержащие препараты вызывают интерес исследователей в виду их высокой фармакологической активности: противовирусной, нейротропной, иммуностимулирующей и др.

Несмотря на перечисленные достоинства соединений, содержащих фрагмент адамантила, известны лишь несколько путей синтеза таких производных. Одним из наиболее удобных методов синтеза адамантансодержащих веществ является первоначальное образование трифенилфосфазин по реакции Штаудингера, при этом не имеющих заместителей в каркасном ядре, которые далее по реакции диаза-Виттига образуют соответствующие продукты замещения. Таким образом, используя обозначенные методы, дальнейшая работа в области синтеза биологически активных соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов, а также выявление связи «структура-биологическое действие веществ» является актуальным.

Автором проведены исследования по синтезу новых потенциально биологически активных соединений на основе 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионов.

Изучены механизмы взаимодействия 2- и 3-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2)-онов в реакциях с OH-, SH-, NH-нуклеофильными реагентами и с ароилкетеном.

Автором синтезированы водорастворимые соединения на основе 2-{[2-(3-R-адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразинил}-4-(гет)арил-4-оксобут-2-еновых кислот и комплексные производные на основе N-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов и дихлоридов никеля, марганца, кобальта.

Кузнецов А.С. провел фармакологический скрининг полученных соединений и выявил противомикробное, противовирусное, анальгетическое, противовоспалительное, гипогликемическое, гемостатическое действие, присущее некоторым из них. По результатам исследований у веществ изучена взаимосвязь «строение - биологическое действие».

В работе использованы современные методы установления структуры, состава и чистоты химических соединений: ИК-, ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопия, масс-спектрометрия, элементный анализ, тонкослойная хроматография.

В диссертации подробно представлены результаты по разработке и усовершенствованию препаративных методов синтеза неописанных ранее производных адамантана, характеризующихся простой выполнения, хорошей воспроизводимостью и возможностью использования при синтезе новых биологически активных веществ.

Разработаны методики установления подлинности и чистоты для наиболее фармакологически активных соединений, выявленных среди 92 новых, синтезированных автором соединений.

Результаты, полученные автором по закономерности биологического действия от химической структуры веществ, могут быть использованы при целенаправленном синтезе активных родственных соединений.

Основные положения диссертации отражены в 24 публикациях, из них 5 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Научная новизна подтверждена получением трифенилфосфазин на основе 3-хлор(бром)-адамантаноилдiazометана и продуктов их взаимодействия с 4-(гет)арил-2,4-диоксобутановыми кислотами; разработкой методики совмещения реакций Штаудингера и диаза-Витига для синтеза 2-{[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразоно}-5-(гет)арилфуран-3(2H)-онов и изучением их взаимодействия с нуклеофильными агентами: водой, алифатическими спиртами и ароматическими аминами, тиогликолевой кислотой; установлением механизма реакции комплексообразования N-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]-4-арил-2-гидрокси-4-оксобут-2-енгидразидов с дигалогенидами никеля, марганца, кобальта; установлением связи между строением и фармакологическим эффектом вновь полученных соединений.

Автором подано 3 заявки на патент, что не позволяет усомниться в научной новизне работы Кузнецова А.С.

Критических замечаний нет. К диссертанту имеются вопросы и замечания:

1. Какие спектральные методы были использованы Вами для установления дентантности синтезированных соединений с ионами Ni(II), Mn(II), Co(II)?
2. Устойчивы ли соединения, для которых выявлена высокая противомикробная активность в водной среде? Можно ли рекомендовать разработку инъекционных лекарственных форм на их основе?
3. На наш взгляд, было бы более удачным указать на наличие заявок на патенты в разделе «Публикации материалов исследования».

Указанные вопросы и замечания не снижают ценности диссертационной работы Кузнецова А.С.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа Кузнецова Александра Сергеевича «Синтез, свойства и биологическая активность соединений на основе химических превращений 2(3)-[2-(адамантан-1-ил)-2-оксоэтилиден]гидразонов 5-(гет)арилфуран-2,3-дионо́в», представляет собой самостоятельное законченное научное исследование, выполненное по актуальной теме современной фармации, полностью соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. (в

ред. Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор—Кузнецов Александр Сергеевич - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 –фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Согласна на сбор, обработку, хранение и размещение в сети «Интернет» моих персональных данных (в соответствии с требованиями Приказа Минобрнауки России № 662 от 01.06.2015 г.), необходимых для работы диссертационного совета Д 208.085.06.

Заведующая

Лабораторией ГЛФ ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат фармацевтических наук:

14.04.01 – технология получения лекарств

14.03.06 – фармакология и клиническая фармакология

Блынская Евгения Викторовна

125315, г. Москва, Балтийская улица, д.8

(499)151-1881

e-mail: zakusovpharm@mail.ru



Подпись Бlynской Е.В. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ

«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Кандидат биологических наук, Крайнева В.А.

« _____ » _____ 2016 г.

