

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы *Николаевой Ксении Владимировны на тему «Синтез и свойства новых тиетансодержащих производных (6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты»*, представленной на соискание учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия».

Диссертационная работа Николаевой Ксении Владимировны посвящена исследованию и разработке методик синтеза соединений ряда тиетансодержащих 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот, получению на их основе новых производных и изучению их фармакологической активности, а также установлению взаимосвязи структуры и биологического действия синтезированных соединений.

Производные пириимидина, в частности урацила, представляют собой один из перспективных классов гетероциклических соединений, структура которых представлена во многих известных лекарственных средствах (фторурацил, тегафур, хлорэтиламиноурацил, зидовудин, фосфазид, идоксуридин, метилурацил, пентоксил, оротат калия, урапидил) и биологически активных веществах с противоопухолевой, противовирусной, иммуномодулирующей, гипотензивной, противомикробной, антиоксидантной активностями. Поэтому синтез новых биологически активных производных урацила является актуальным.

Автором разработаны способы синтеза тиетансодержащих производных 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты: солей, этиловых эфиров, гидразидов и илиденгидразидов. Подобраны оптимальные условия реакций алкилирования 6-метил-3-(тиетан-3-ил)-, 6-метил-3-(1-оксотетан-3-ил)- и 3-(1,1-диоксотетан-3-ил)-6-метилурацилов этил-2-хлорацетатом, а также гидразинолиза полученных тиетансодержащих этиловых эфиров 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот.

Николаевой К.В. синтезировано и охарактеризовано 72 неописанных ранее соединения, структура которых подтверждена современными физико-химическими методами: ИК-спектроскопии, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, элементного и рентгеноструктурного анализа. Методами ЯМР-спектроскопии установлено, что

гидразиды 2-(6-метилтиетанилурацил-1-ил)уксусных кислот существуют в виде двух амидных конформеров, а илиденгидразиды в зависимости от строения илиденового фрагмента и степени окисления атома серы тиетанового цикла существуют в виде смеси двух конформеров относительно гидразидной связи или в виде смеси четырех стереоизомеров за счет конформационной и геометрической изомерии.

В результате фармакологического скрининга синтезированных тиетаносодержащих илиденгидразидов 2-(6-метилурацил-1-ил)уксусных кислот выявлены соединения, проявляющие антиоксидантное, гипотензивное и противомикробное действие.

Диссертантом для углубленного изучения рекомендуется соединение (4-бромфенил) этилиденгидразид 2-[6-метил-1-(тиетан-3-ил)урацил-3ил] уксусной кислоты с целью разработки на его основе гипотензивного лекарственного препарата. Установлено, что биологическая активность зависит от строения илиденсоставляющей и степени окисления атома серы тиетанового цикла, выявленные закономерности «структура-активность» могут служить основанием для направленного синтеза биологически активных соединений. Разработаны лабораторные регламенты на синтез двух новых органических реагентов, применяемых в синтезе биологически активных тиетаносодержащих производных урацила.

Результаты диссертационной работы Николаевой К.В. имеют научно-практическое значение и могут быть использованы в научном, учебном процессе, а также при разработке способов синтеза новых биологически активных соединений.

Основные положения диссертационной работы отражены в 28 научных публикациях, из них 6 - в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ. Научная новизна подтверждена двумя патентами РФ на изобретение.

Критических замечаний нет.

Анализ автореферата показал, что диссертационная работа *Николаевой Ксении Владимировны* на тему «Синтез и свойства новых тиетаносодержащих производных

(6-метилурацил-1-ил)уксусной кислоты» по актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности полученных результатов и уровню внедрения полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор – *Николаева Ксения Владимировна* - заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова», кандидат фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия), доцент.

Место нахождения ВУЗа: 362025, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46; тел. 8(8672) 54-36-89; E-mail: raisakusova@inbox.ru

Дата: 15.02.2016 г.

Кусова Раиса Дзиппоевна

Подпись доцента Р.Д. Кусовой заверяю:

Ученый секретарь ученого совета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Осетинский государственный университет имени Коста Левановича Хетагурова».

Место нахождения ВУЗа: 362025, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Ватутина, д. 44-46; тел. 8(8672)-53-88-09; официальный сайт ВУЗа в сети «Интернет»: www.nosu.ru; E-mail: sovet@nosu-team.ru

Дата: 15.02.2016 г.



Кокаева Фатима Анатольевна