

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Трухановой Юлии Александровны на тему  
«ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ *C,N*-ДИАРИЛФОРМАМИДИНОВ С АНГИДРИДАМИ  
ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ - ПУТЬ К СОЗДАНИЮ НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ  
АКТИВНЫХ *N*-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНИМИДА, ФТАЛИМИДА  
И ГЛУТАРИМИДА», представленной на соискание ученой степени  
ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности:

### 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

**Актуальность выбранной темы.** Многочисленное представительство циклических имидов в структурах биологически высокоактивных природных и синтетических соединений позволяет отнести их к числу привилегированных структур. Многие из них обладают противоопухолевой, анальгетической, противовоспалительной, нейротропной и др. активностью. В настоящее время в рамках работ по медицинской и фармацевтической химии, посвященных разработке новых эффективных и низкотоксичных лекарственных препаратов, значительное внимание уделяется получению структурно разнообразных библиотек данных соединений. Это обуславливает необходимость проведения исследований по разработке новых методов их синтеза и изучения их химических превращений. Поэтому цель настоящей диссертационной работы, сформулированная как «изучение методов получения, строения, свойств и биологической активности ранее не описанных *N*-замещённых производных сукцинимидов, фталимида и глутаримида», безусловно, является актуальной, а решённые в работе задачи имеют научную и практическую значимость.

В работе присутствуют все необходимые для диссертации элементы новизны и знания, впервые полученные соискателем в результате проведённого им исследования. Так, автором впервые на основе реакции *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбонных кислот получен широкий ряд циклических имидов. Структурное разнообразие последних, с одной стороны, основывалось на использовании в качестве циклических ангидридов янтарного, фталевых и глутаровых ангидридов. С другой стороны, оно основано на использовании *C,N*-диарилформамидинов с различными заместителями в ароматических циклах. В рамках данной синтетической задачи выполнен поиск эффективного условия проведения целевого превращения, и выявлены структурные факторы, влияющие на выход продукта. Получены данные о биологической активности синтезированных циклических имидов. Для ряда соединений на моделях «уксуснокислые корчи» и «отдергивание хвоста от теплового излучения (tail-flick)» показана выраженная анальгезирующая активность. Показано, что 2-(((4-нитрофенил)имино)(фенил)метил)изоиндолин-1,3-дион и 1-(((2-хлорфенил)имино)(фенил)метил)пиперидин-2,6-дион на модели «формалиновый отек лап мышей» и «ватная гранулема у крыс» обладают выраженным противовоспалительным действием.

**Теоретическая и практическая значимость** выполненной работы несомненна и заключается в разработке эффективных и удобных методов синтеза циклических имидов с

фрагментом *C,N*-диарилформамидинов. Изучение биологической активности выявило соединения потенциально перспективные для дальнейшего изучения в качестве анальгезирующих и противовоспалительных агентов. Перспективы практического применения полученных соединений подтверждены регистрацией патента РФ на способ получения 1-(фенил{фенилимино}метил)пиперидин-2,6-диола, обладающего анальгезирующей активностью.

Научные положения работы обоснованы и прошли апробацию при подготовке публикаций в рецензируемых журналах и при их представлении в докладах на международных и национальных конференциях. Заключение отражает все основные и существенные результаты, полученные соискателем, и аргументированны в достаточной степени.

Результаты исследования прошли широкую апробацию на международных и всероссийских конференциях. Автором, по материалам диссертации, опубликовано **17** работ, из которых **2** статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций, а также 4 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus.

Поводов для принципиальной критики работы **Юлии Александровны** нет. Вместе с тем как у человека, впервые ознакомившегося с настоящей работой, по некоторым моментам возникли вопросы или недопонимание:

1. Согласно автореферату, основанием поиска более эффективного условия синтеза производных сукцинимида послужили низкие выходы продуктов при проведении реакции с *C,N*-диарилформамидами с акцепторными заместителями. Почему в этом случае в качестве модельной реакции использовали взаимодействие янтарного ангидрида с *N*-фенилбензамидином, а не с производными последнего, реакции с которыми, в первоначальных условиях, давали сукцинимиды с неудовлетворительными выходами?

2. Из описания результатов изучения анальгезирующей активности новых соединений не ясно, для какого количества синтезированных автором веществ проведено данное биологическое испытание и какие количественные показатели, для наиболее активных, были получены.

Анализ содержания автореферата позволяет заключить, что диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны представляет собой целостное и завершенное научное исследование, проникнутое внутренним единством, и результаты, полученные автором, не вызывают никаких сомнений.

В диссертации решена важная научная задача, заключающаяся в направленном синтезе веществ с заданными свойствами, такими как низкая токсичность и анальгезирующая и противовоспалительная активность.

Таким образом, диссертационная работа Трухановой Юлии Александровны «Взаимодействие *C,N*-диарилформамидинов с ангидридами дикарбоновых кислот – путь к созданию новых биологически активных *N*-замещенных производных сукцинимида, фталимида и глутаримида» представляет собой законченный научный труд, и по

актуальности темы, методическому уровню, научной новизне, практической значимости, объему выполненных исследований и достоверности результатов и выводов диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Труханова Юлия Александровна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки).

д.х.н. (специальность 1.4.3 – Органическая химия)  
заведующий лаборатории медицинской химии  
Отдела медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)  
раб тел.: (383)3308533; [khariton@nioch.nsc.ru](mailto:khariton@nioch.nsc.ru)

26.11.2024

Харитонов Юрий Викторович

Я, Харитонов Юрий Викторович, согласен на включение моих персональных данных в документы, связанные с работой диссертационного совета 21.2.063.01, и их дальнейшую обработку.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)  
630090, г. Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, д. 9  
Телефон: (383)330-88-50, Факс: (383)330-97-52  
e-mail: [benzol@nioch.nsc.ru](mailto:benzol@nioch.nsc.ru)

Подпись зав. лаборатории медицинской химии,  
д.х.н. Харитонova Юрия Викторовича удостоверяю:  
ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН  
кандидат химических наук

26.11.2024



Бредихин Роман Андреевич