

УТВЕРЖДАЮ

Ректор
Санкт-Петербургского
государственного
технологического института
(технического университета)

 А.П. Шевчик

« 12 » февраля 2024 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации – Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета) на диссертационную работу Пановой Валерии Анатольевны на тему «СИНТЕЗ ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАЗОЛО[1,5-*a*]ХИНОКСАЛИН-4-ОНОВ – ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ МОНОАМИНОКСИДАЗЫ», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук.

1. Актуальность темы выполненной работы

Диссертационная работа Пановой В.А. посвящена поиску новых потенциальных биологически активных веществ – ингибиторов моноаминоксидаз. Актуальность указанной тематики исследования не вызывает сомнений: препараты подобного типа, используемые в медицинской практике, очень часто имеют существенные недостатки. В частности, в России необратимые ингибиторы MAO, изъяты из оборота в связи с неблагоприятным соотношением «риск-польза» и применяются лишь в острых случаях. В качестве объекта исследования автор выбрал производные пиразолохиноксалина, обосновав свой выбор результатами предварительных научных изысканий, отметив при этом, что химические свойства и методы синтеза указанных соединений ранее подробно не изучались.

2. Оценка содержания диссертации

Диссертации Пановой В.А. оформлена в соответствии с традиционными

канонами. Она изложена на 141 странице и состоит из Введения, Литературного обзора, Обсуждения результатов, Экспериментальной части, Заключения и Списка цитируемой литературы.

Автором диссертационного исследования:

- разработаны методы синтеза замещенных 5*n*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.
- разработан новый метод дегидроксилирования 5-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.
- впервые разработаны подходы к получению *n*-замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.

Проведенные биологические испытания полученных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов показали наличие у них активности, превосходящей такую у известных ингибиторов моноаминоксидаз.

Текст диссертации написан грамотным научным языком. Выводы, которые автор делает из полученных экспериментальных данных, не вызывают каких-либо возражений.

3. Значимость для науки результатов диссертационных исследований автора

Достоверность полученных в ходе диссертационного исследования результатов не вызывает сомнений: автор использовал современные методы физико-химического анализа (двумерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, рентгеноструктурного анализа и т.д.).

Следует подчеркнуть достаточно высокий уровень апробации результатов диссертационного исследования: было опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, материалы научных исследований Пановой В.А. широко представлены на международных конференциях.

Теоретическая и практическая значимость работы заключается в том, что разработан новый подход к синтезу пиразоло[1,5-*a*]хиноксалиновой гетероциклической системы.

4. Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты, полученные в ходе диссертационных исследований В.А. Пановой, представляют интерес как для химиков-синтетиков, работающих в области конденсированных гетероциклических соединений, так и для ученых, специализирующихся в целенаправленном синтезе потенциальных биологически активных веществ. В частности, новый метод дегидроксилирования 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов позволяет получать *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны, содержащие неустойчивые к восстановлению функциональные группы.

5. Замечания

В качестве замечаний по диссертационной работе необходимо отметить следующее:

— из литературных данных хорошо известно, что производные пиразолохиноксалина обладают ярко выраженной противовирусной, противовоспалительной, противогрибковой и т.д. активностью. Среди них, как справедливо отмечает автор, известны мощные селективные антагонисты толл-подобного рецептора TLR7, обеспечивающего функционирование врожденного иммунитета. В связи с этим автору диссертации следовало бы более обстоятельно обусловить свой выбор целевых пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в качестве ингибиторов MAO, обладающих антидепрессантными свойствами.

— следующее замечание также относится к проблеме выбора автором объекта исследования. Фармакофор – совокупность стерических и электронных особенностей, необходимых для обеспечения оптимальных надмолекулярных взаимодействий лиганда со специфической биологической мишенью. Фармакофор не является реальной молекулой или реальным сочетанием функциональных

групп. Согласно рекомендациям IUPAC, этот термин не следует применять к функциональным группам или скаффолдам. В связи с этим формальное «блоковое» сочетание пиразольного и хиноксалинового фрагментов не может служить безоговорочным основанием для целенаправленного синтеза селективных ингибиторов MAO.

- при проведении докинг-исследований в диссертации, к сожалению, не отмечена количественная характеристика аффинности лиганда с биомишенью (docking score), что весьма важно при оценке возможного механизма действия целевых продуктов.
- результаты рентгеноструктурного исследования, представленные в работе (с. 61, рис. 16), к сожалению, малоинформативны. Если для доказательства строения полученных соединений автору требовалось использование метода РСА, то следовало бы представить подробную информацию о характеристиках кристаллической структуры.

Высказанные замечания, хотя и требуют обстоятельных ответов, не снижают хорошего впечатления от работы и не вызывают сомнений в ее успешной защите. Представленные в диссертации «Синтез замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов – потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы» результаты позволяют сделать вывод о том, что исследование В.А. Пановой является завершенной научно-квалификационной работой. Совокупность полученных автором результатов можно квалифицировать как решение научной задачи синтеза новых биологически активных соединений, вносящей значимый вклад в развитие методов получения потенциальных лекарственных препаратов.

Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют областям исследований, включенных в паспорт специальности 1.4.3 – Органическая химия, а именно: п.1 – выделение и очистка новых соединений; п.2 –


открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования; п.3 развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

По актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.).

Соискатель Панова Валерия Анатольевна **заслуживает** присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Отзыв был рассмотрен и обсужден на заседании кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ С.-ПбГТИ (ТУ) 08 февраля 2024 г., протокол № 6.


Заведующий кафедрой химии и технологии

синтетических биологически активных веществ,  В.И. Крутиков
доктор химических наук, профессор

Санкт-Петербургский государственный
технологический институт
(технический университет)
190013, Россия, Санкт-Петербург,
Московский пр., д. 24-26/49 литер А.
Телефон: +7(812)494-93-39
e-mail: office@technolog.edu.ru

Крутиков В.И.:

e-mail: Bioactive_dept@technolog.edu.ru; kruerk@yandex.ru

Подпись 
Начальник 