

На правах рукописи

Ламанов.

Ламанов Алексей Юрьевич

**СИНТЕЗ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ
АКРИДИН- И АКРИДОНКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ СОДЕРЖАЩИХ
ФАРМАКОФОРНЫЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ФРАГМЕНТЫ**

Специальность 02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2018

Работа выполнена на кафедре «Химия» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник кафедры «Химия» ФГБОУ ВО «Курский государственный университет»
Кудрявцева Татьяна Николаевна

Официальные оппоненты: **Заварзин Игорь Викторович**
доктор химических наук, главный научный сотрудник, зав. лабораторией химии стероидных соединений ФГБУН «Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского» РАН
Подругина Татьяна Александровна
кандидат химических наук доцент, доцент кафедры «Медицинской химии и тонкого органического синтеза» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»

Ведущая организация: ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт органической химии и технологии», г. Москва

Защита состоится «04» октября 2018 года в 10⁰⁰ на заседании диссертационного совета Д 212.144.07 при ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» по адресу: 117997 г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, конференц-зал (156 ауд.).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» и на сайте университета <http://www.kosygin-rgu.ru>

Автореферат диссертации разослан _____ 2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 212.144.07
канд. хим. наук, доцент



Кузнецов Д.Н.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Несмотря на большое количество используемых в медицинской практике лекарственных средств, продолжается поиск более эффективных препаратов, обладающих наименьшими побочными действиями. Особенно отчётливо эта тенденция проявляется в области антибактериальных препаратов, где проблема резистентности патогенных микроорганизмов заставляет ученых постоянно модифицировать существующие и создавать новые лекарственные средства.

Среди большого количества изученных соединений можно выделить класс производных акридина, обладающих широким спектром биологической активности. В их число входят препараты с противоопухолевой активностью – амсакрин, антидепрессанты – диметакрин, антисептические – риванол, ноотропные – такрин, противомаларийные – мепакрин. Особое место занимают соли акридонуксусной кислоты, которые используются в качестве действующей основы в препаратах циклоферон и неовир, проявляющих противовирусное и иммуномодулирующее действие, при этом практически не оказывающих вредного воздействия на организм человека и входящих в перечень жизненно важных лекарственных препаратов.

Таким образом, акридиновый фрагмент является универсальной фармакофорной группой с широким спектром биологической активности. Можно предположить, что комбинация акридинового цикла с другими фармакофорными группами может привести к появлению новых интересных фармакологических свойств у соединения. Поэтому представляет научный и практический интерес синтез новых производных акридина, дополненных другими гетероциклическими фармакофорными группами. Экспериментальная оценка антибактериальных свойств вновь синтезированных соединений также является актуальной прикладной задачей.

Целью работы является разработка эффективных методов синтеза и изучение антибактериальных свойств новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот с различными гетероциклическими фармакофорными группами.

Для достижения поставленной цели были решены следующие задачи:

1) осуществлен дизайн потенциально биологически активных веществ, включающих акридиновый или акридоновый цикл и гетероциклическую фармакофорную группу с помощью ПО PASS;

2) разработаны методы синтеза акридонов, содержащих 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазолы с перфторированным заместителем и исследована их реакционная способность по отношению к некоторым нуклеофильным реагентам;

3) оптимизированы условия реакции акридин- и акридонкарбоновых кислот с алифатическими аминами и спиртами и осуществлен синтез четвертичных аммониевых солей на основе полученных соединений;

4) синтезированы производные акридона и акридонкарбоновых кислот, содержащие терминальные алкеновый и алкиновый фрагменты, и исследована возможность их применения в реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения;

5) исследована антибактериальная активность синтезированных соединений *in vitro* и выявлена взаимосвязь структуры с активностью.

Научная новизна.

Впервые исследована реакция арилирования аминов и спиртов акридонами, содержащими 1,3,4-оксадиазольный цикл с перфторфенильным заместителем.

Показана возможность синтеза новых производных акридона, содержащих изоксазолиновый фрагмент реакцией диполярного 1,3-циклоприсоединения оксимов ароматических альдегидов к аллилакридонам

Исследована возможность применения соединений пиперазинового ряда в синтезе новых биологически активных производных акридона с использованием реакций алкилирования и ацилирования.

Выполнен дизайн и осуществлен синтез потенциально биологически активных веществ, включающих структурный фрагмент акридина и нитрофурана, связанных пиперазиновым фрагментом.

Впервые синтезирован ряд производных акридина, содержащих N-метилпиперазиновый, аминопиридиновый, пирролидиновый, пиперидиновый фрагменты и получены их четвертичные аммониевые соли. Установлено, что лучшим растворителем для кватернизации является ацетонитрил.

Впервые синтезированы пропаргиловые эфиры акридонкарбоновых кислот, которые использованы в реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения, для получения новых производных акридона, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент.

Практическая значимость.

Разработана методика синтеза производных акридона, содержащих арилзамещенный изоксазолиновый фрагмент, позволяющая получать соединения с высокой степенью чистоты.

Разработаны методики синтеза акридонов, содержащих 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольный фрагмент с полифторированным заместителем. Установлено, что производные, содержащие перфторфенильный заместитель, обладают арилирующим действием, что позволяет использовать их в синтезе ароматических аминов и фенолов.

Синтезированы амиды акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащие пиперазиновый фрагмент, которые были использованы в реакциях алкилирования и ацилирования, что показывает их ценность в качестве билдинг-блоков для комбинаторной химии.

Синтезировано 90 новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические фрагменты.

Проведены исследования антибактериальной активности полученных соединений и выявлены соединения, которые обладают высокой антимикробной активностью, превосходящей или сравнимой с активностью применяемых в медицинской практике препаратов.

Достоверность полученных результатов обеспечивается тем, что экспериментальные работы и аналитические исследования выполнены на современном сертифицированном оборудовании. Состав и структура синтезированных соединений подтверждена данными ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии, ВЭЖХ-масс-спектрометрии, элементного анализа.

Апробация работы. Основные результаты работы были доложены на: III Всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования» (Москва, 2014 г.); Международной научной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2015» (Москва, 2015 г.); XXV

Российской молодежной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии» (Екатеринбург, 2015 г.); Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015» (Москва, 2015 г.); Кластере конференций по органической химии «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016 г.); II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017 г.); VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2017».

Публикации. По теме диссертации опубликовано 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК РФ, 7 тезисов докладов на конференциях.

Объем и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов, списка литературы и приложений, изложена на 182 страницах и включает 4 таблицы, 113 схем, 2 рисунка, 7 приложений. Список литературы состоит из 224 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1 Прогноз биологической активности в PASS online

Для оценки потенциальной биологической активности синтезированных соединений было использовано программное обеспечение PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), прогнозирующее по структурной формуле соединения вероятность наличия или отсутствия того или иного вида биологической активности. Среди выявленных типов активности для синтезированных соединений наиболее вероятные: противоопухолевая, антибактериальная, антимикобактериальная и др.

2 Синтез производных акридона с 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольными фрагментами, включающими фторсодержащий заместитель

Введение атома фтора в молекулу соединения может кардинально изменить как физико-химические, так и биологические свойства соединения. Например, ципрофлоксацин, имеет более широкий спектр биологического действия, чем его предшественник налидиксовая кислота. Поэтому представляет интерес синтез новых производных акридона содержащих атомы фтора.

Непосредственное введение атомов фтора требует специфических реагентов (SbF_5). Более предпочтительно получать фторсодержащие соединения, используя в качестве основы простые фторсодержащие молекулы.

Группой, содержащей атомы фтора, может быть заместитель в оксадиазольном фрагменте. Среди оксадиазолов наибольшее распространение получили 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолы, обладающие большим спектром биологической активности.

Ацилированием гидразидов акридонуксусных кислот **1**, **1a** трифторуксусным ангидридом, перфторпропионовым ангидридом и пентафторбензоилхлоридом были получены соответствующие диацилгидразиды **2**, **2a** (схема 1).

Классическим методом синтеза 1,3,4-оксадиазолов с фторсодержащим заместителем является дегидратация фторсодержащих производных гидразинов действием P_2O_5 и SO_3 , однако учитывая, что указанные реагенты в перспективе не технологичны, мы попытались использовать для циклизации бисацилгидразинов POCl_3 , однако это привело к осмолению реакционной смеси.

Получить целевые продукты **3-8** с выходами 60-80% удалось, используя в качестве циклизующего реагента полифосфорную кислоту (ПФК) (схема 1).

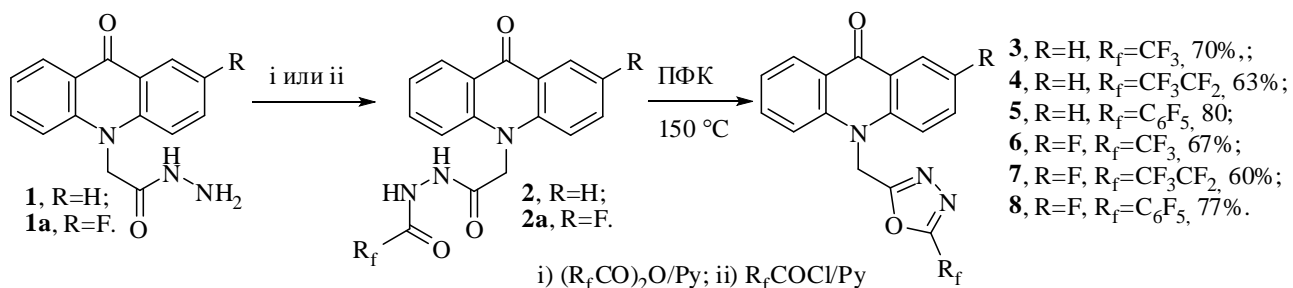
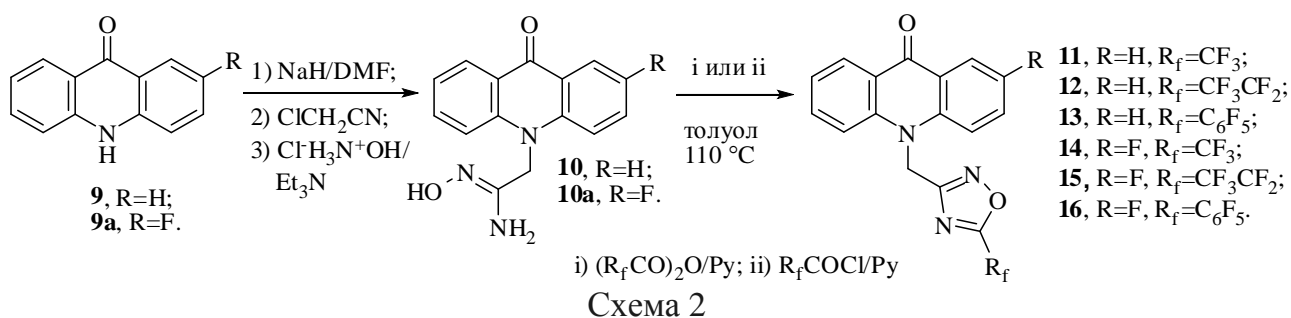


Схема 1

Введение 1,2,4-оксадиазольных фрагментов с перфторированным заместителем в молекулу акридона было осуществлено при использовании амидоксимов акридонуксусных кислот в качестве исходных соединений. Для их получения акридоны алкилировали хлорацетонитрилом в системе $\text{NaN}/\text{диметилформамид}$ (DMF) (схема 2). Выходы соответствующих нитрилов составили 36-45%. Амидоксимы **10**, **10a** синтезировали взаимодействием полученных нитрилов акридонуксусных кислот с гидроксиламином в спирте. Далее амидоксимы ацилировали трифторуксусным ангидридом, перфторпропионовым ангидридом и пентафторбензоилхлоридом. В результате получали целевые акридоны **11-16**.



2.1 Реакционная способность 10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10H)-онов

Известно, что атом фтора в 4-м положении перфторфенильного заместителя, связанного с 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольным фрагментом, обладает высокой реакционной способностью. С помощью программного обеспечения PASS установлено, что производные акридонов, содержащих изомерные 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазолы, обладают незначительным различием в биологической активности, однако выходы веществ **5**, **8** выше, чем соединений **13**, **16**. Поэтому целесообразно было исследовать реакции соединений **5**, **8** с аминами и спиртами (схема 3).

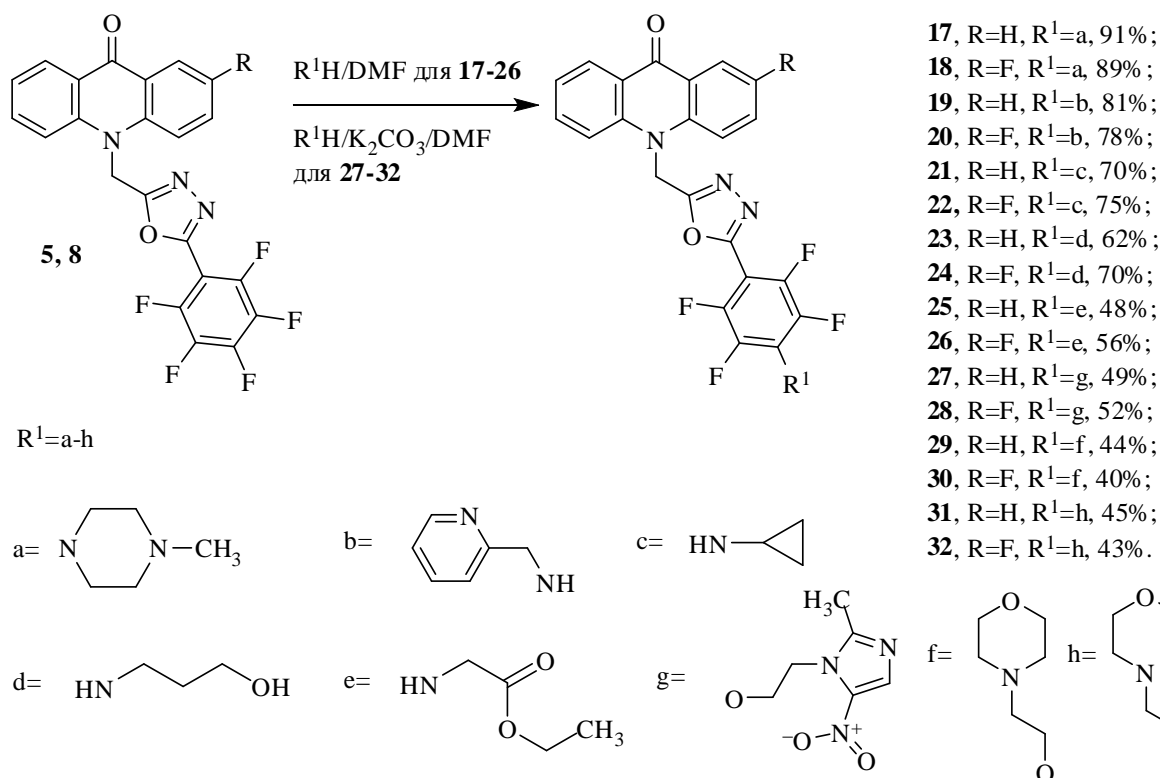


Схема 3

В результате были получены соответствующие соединения **17-32**. В отличие от реакции с аминами, реакция со спиртами в данных условиях не протекала. Сместить равновесие в сторону продуктов реакции удалось при помощи K₂CO₃, однако и в этих

условиях взаимодействие проходит значительно медленнее, а выход продуктов несколько ниже, чем в реакции с аминами.

2.2 Синтез замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот

Используя карбонилдиимидазол (CDI) нами были получены амиды 4-карбоксиакридона (4-КА) **33**, акридонуксусной кислоты (АУК) **34** и трет-бутоксикарбонилпиперазина. Причем в отличие от других методов активации карбоксильной группы (например, с использованием дициклогексилкарбодиимида), образующийся побочный продукт (имидазол) легко удаляется, в итоге удается получить чистые продукты без дополнительных стадий очистки. В качестве растворителя для реакции с CDI использовали DMF, реакция в ацетонитриле и дихлорметане не протекает. Для получения амида 9-карбоксиакридина (9-КА) **35** активацию карбоксильной группы с помощью CDI осуществить не удалось, поэтому использовали её хлорангидрид. Далее трет-бутоксикарбонильную группу снимали трифторуксусной кислотой и соединения **36-38** алкилировали 2-бромметил-5-нитрофураном (схема 4).

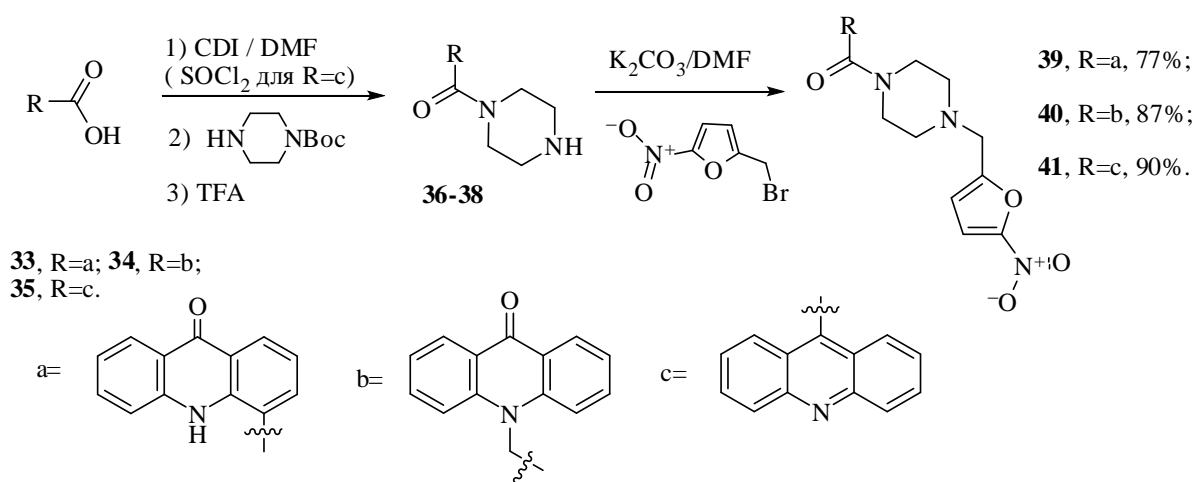
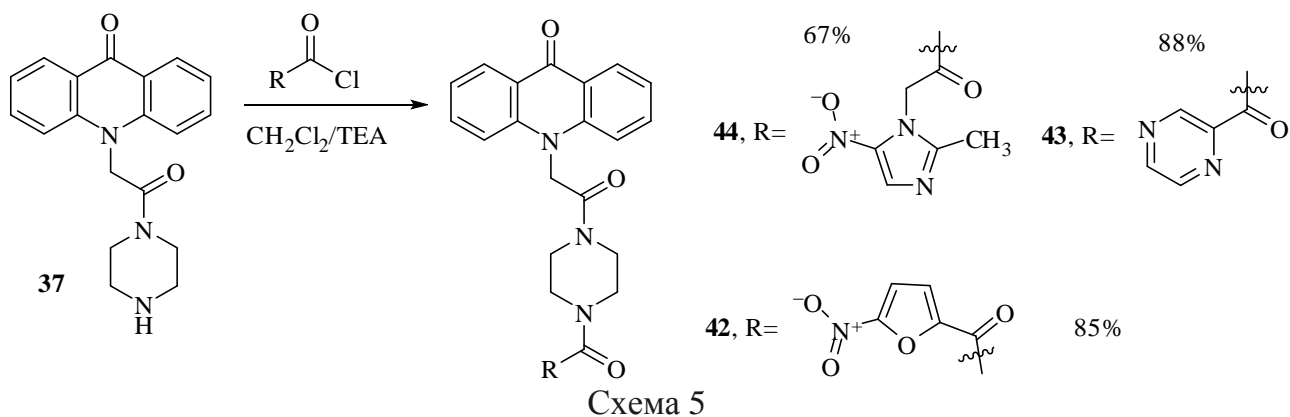


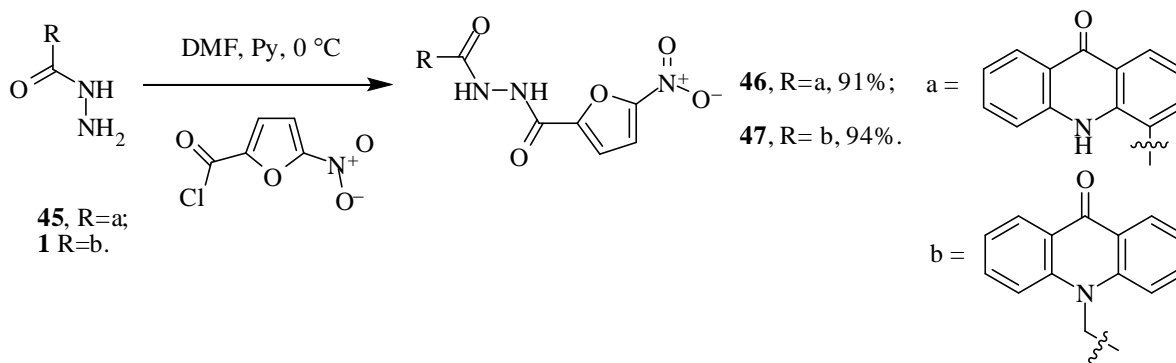
Схема 4

Сигналы протонов CH_2 групп пиперазинового цикла в ЯМР ^1H спектрах соединений **39-41** наблюдаются в области δ 2.46-3.89 м.д., сигнал протонов CH_2 группы при нитрофуране наблюдается в виде синглета при δ 3.72 м.д., сигналы ароматических протонов находятся в области δ 6.76-8.35 м.д.

Представляло интерес апробировать методику ацилирования синтезированных амидов **36-38** на примере соединения **37**, которое было проацилировано хлорангидридами гетероароматических карбоновых кислот (схема 5).



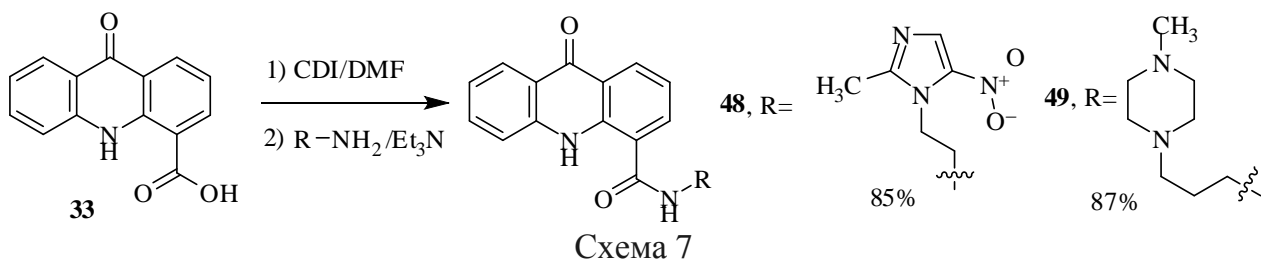
В качестве мостика, соединяющего фармакофорные фрагменты, может быть использован гидразин. В частности, диацилгидразиды широко исследуются на наличие различных видов биологической активности, однако в опубликованных работах нами не обнаружено сведений о производных, содержащих нитрофурановый фрагмент. В связи с этим была разработана простая методика для синтеза таких производных (схема 6).



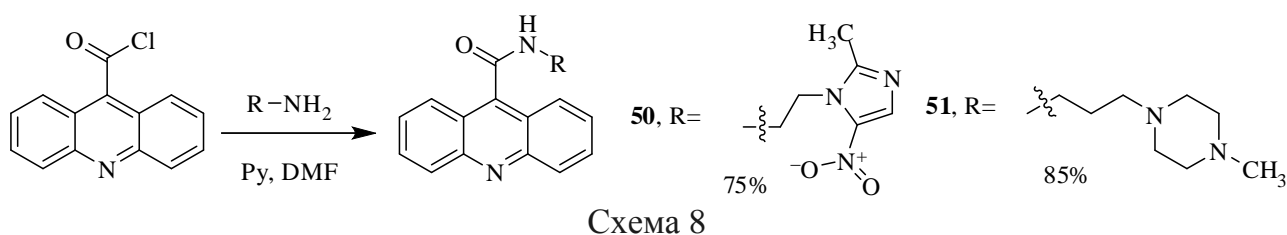
Гидразиды 4-КА и АУК ацилировали 5-нитрофуран-2-карбонилхлоридом, но при этом вместо триэтиламина использовали пиридин, что позволяет избежать бисацилирования. Применение избытка хлорангида обеспечивает полную конверсию исходного гидразида. В спектрах ЯМР ^1H соединений **46**, **47** наблюдается отсутствие сигналов протонов NH_2 группы, появление сигналов протонов нитрофуранового цикла в виде дублетов при δ 7.64 м.д. и δ 7.85 м.д., а также появление сигналов протонов NH групп в области δ 10.76-11.98 м.д.

Для расширения ряда потенциально биологически активных веществ в ряду производных акридонкарбоновых кислот были синтезированы соединения **48**, **49** (схема 7). Так как используемый 2-(2-метил-5-нитро-1*H*-имидазол-1-ил)этанамин

использовали в виде дигидрохлорида, необходимо было ввести в реакционную смесь дополнительно триэтиламин в качестве акцептора хлороводорода.



Для синтеза производных 9-КА использовали хлорангидрид (схема 8).



В спектрах ЯМР ^1H соединений **48**, **49** химические сдвиги ароматических протонов находятся в области δ 7.28–8.46 м.д. Сигналы протонов, находящихся при атомах азота обнаруживаются при δ 9.20 м.д. и δ 12.05 м.д. Химические сдвиги сигналов ароматических протонов соединений **50**, **51** находятся в области δ 7.62–8.23 м.д., сигналы протонов NH-групп проявляются при δ 9.26 м.д. и δ 9.06 м.д. Сигналы алифатических протонов соединений **48-51** находятся в области δ 1.71-4.57 м.д.

Разработанные методики получения амидов-производных пиперазина и гидразина на основе акридин- и акридонкарбоновых кислот, обеспечивают высокие выходы продуктов и являются универсальными для получения соединений данного класса.

2.3 Четвертичные аммониевые соли производных акридинкарбоновых кислот

Известно, что многие четвертичные аммониевые соли обладают выраженной антисептической и антибактериальной активностью (мирамистин), также следует отметить легкость протекания реакции кватернизации. Поэтому синтез четвертичных аммониевых солей на основе новых производных акридина является актуальной и перспективной задачей.

В качестве линкера, соединяющего молекулу акридин- и акридонкарбоновых кислот с фармакофорной группой, был выбран N-метилпиперазин. При помощи CDI

были получены промежуточные продукты **52**, **57**, которые подвергали кватернизации в соответствующие четвертичные соли **53-56**, **58**, **59** (схема 9).

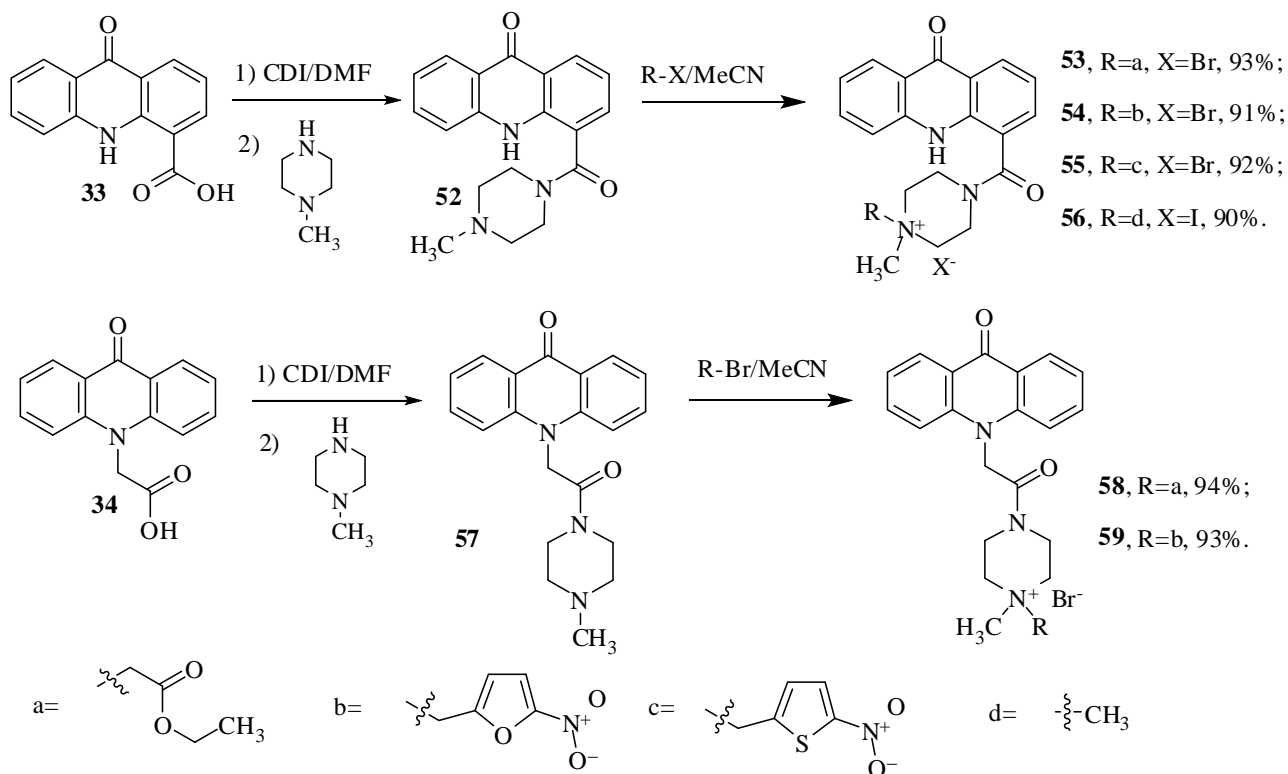


Схема 9

Сигналы протонов CH_2 групп пиперазинового цикла соединений **52**, **57** проявляются в области δ 2.12-3.76 м.д., сигнал протонов CH_3 группы проявляется в виде синглета при 2.27 м.д., а сигналы ароматических протонов находятся в области δ 7.28-8.36 м.д.

Для четвертичных аммониевых солей химические сдвиги протонов группы CH_3 смещаются в более слабое поле (относительно соединения **57**), для соединения **59** наблюдаются при δ 3.29 м.д. Также следует отметить смещение сигналов протонов CH_2 групп пиперазинового цикла (δ 3.57-4.38 м.д.).

Нами установлено, что 2-карбоксиакридон (2-КА) **60**, также как и 9-КА не вступает в реакцию с CDI, поэтому для синтеза аналогичных пиперазиновых производных мы разработали простой метод получения соответствующих амидов. На первой стадии исходные кислоты **35**, **60** переводили в хлорангидриды (схема 10). На второй стадии к полученным хлорангидридам в дихлорметане прибавляли триэтиламин и N-метилпиперазин. Наблюдалась практически полная конверсия исходных реагентов. После отгонки растворителя из реакционной смеси и обработки

остатка водой получили чистые пиперазинамиды **61**, **62**, которые кватернизовали в соответствующие четвертичные аммониевые соли **63-66**.

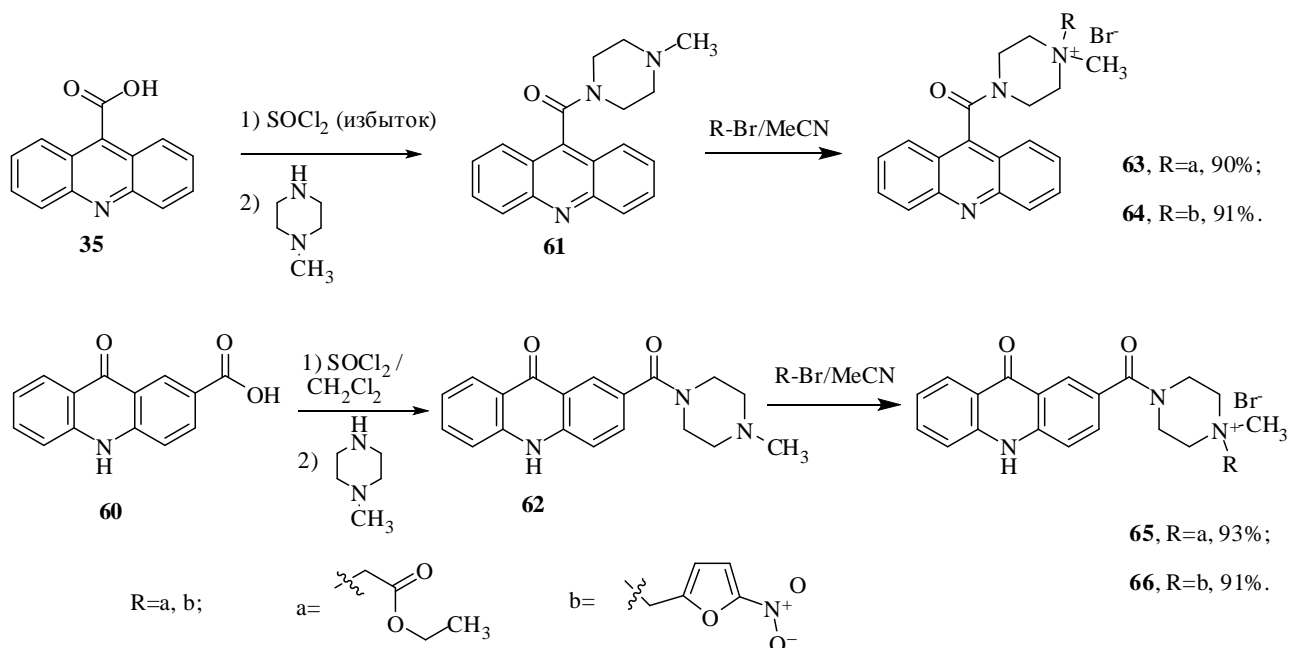


Схема 10

В ЯМР ^1H спектрах соединений **52** и **62** можно отметить наличие сигналов протонов азота акридинового цикла при δ 10.83 м.д. для **52** и δ 11.95 м.д. для **62**.

Для расширения ряда потенциальных антибактериальных соединений на основе акридина изучались возможности синтеза четвертичных солей на основе производных пирролидина и пиперидина, содержащих первичную и вторичную спиртовые группы. Из 4-КА, используя CDI, удается получить чистые эфиры **67**, **68** согласно данным ЯМР ^1H и ВЭЖХ-МС (схема 11).

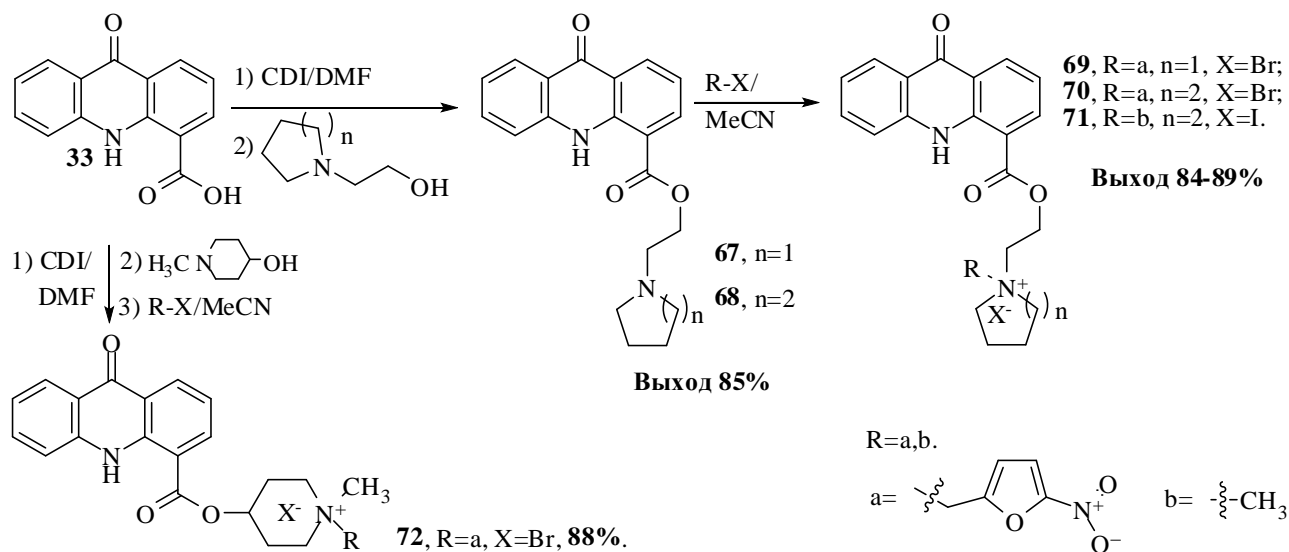


Схема 11

Можно отметить, что реакция, как и в случае с аминами протекает практически полностью. Реакция кватернизации полученных эфиров **67**, **68** проходит полностью при небольшом избытке алкилирующих агентов, а образующиеся соли выпадают в осадок. Аналогично было синтезировано соединение **72**.

Также представляло интерес синтезировать четвертичные аммониевые соли из производных акридонкарбоновых кислот, включающих фрагмент ароматического амина. При помощи CDI конденсировали 4-КА с 4-аминометилпиридином, в результате получили соответствующий амид **73** (схема 12). Аналогично получили соответствующие соединения с 3- и 2-аминометилпиридинами. Нами установлено, что соединение содержащее фрагмент 2-замещенного пиридина, по данным ВЭЖХ-МС, не реагирует с 2-бромметил-5-нитрофураном даже при нагревании до 90 °С. В то же время соединение **73** с легкостью реагирует с 2-бромметил-5-нитрофураном, образуя соответствующую четвертичную аммониевую соль **74**.

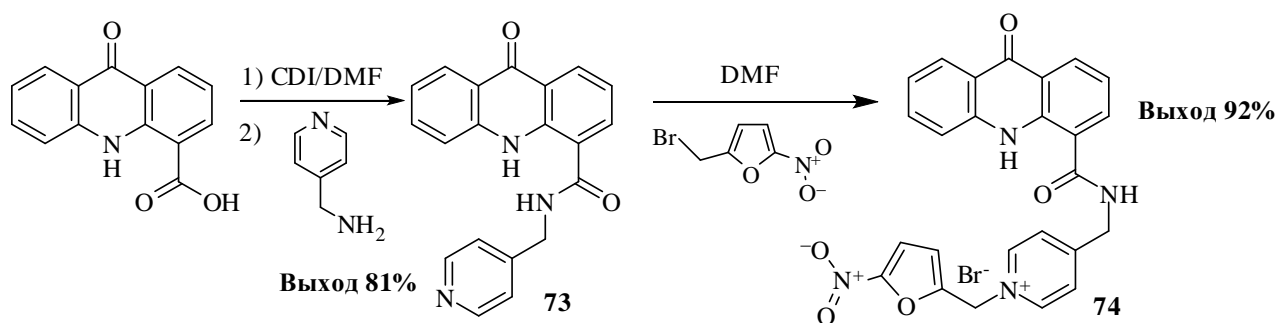


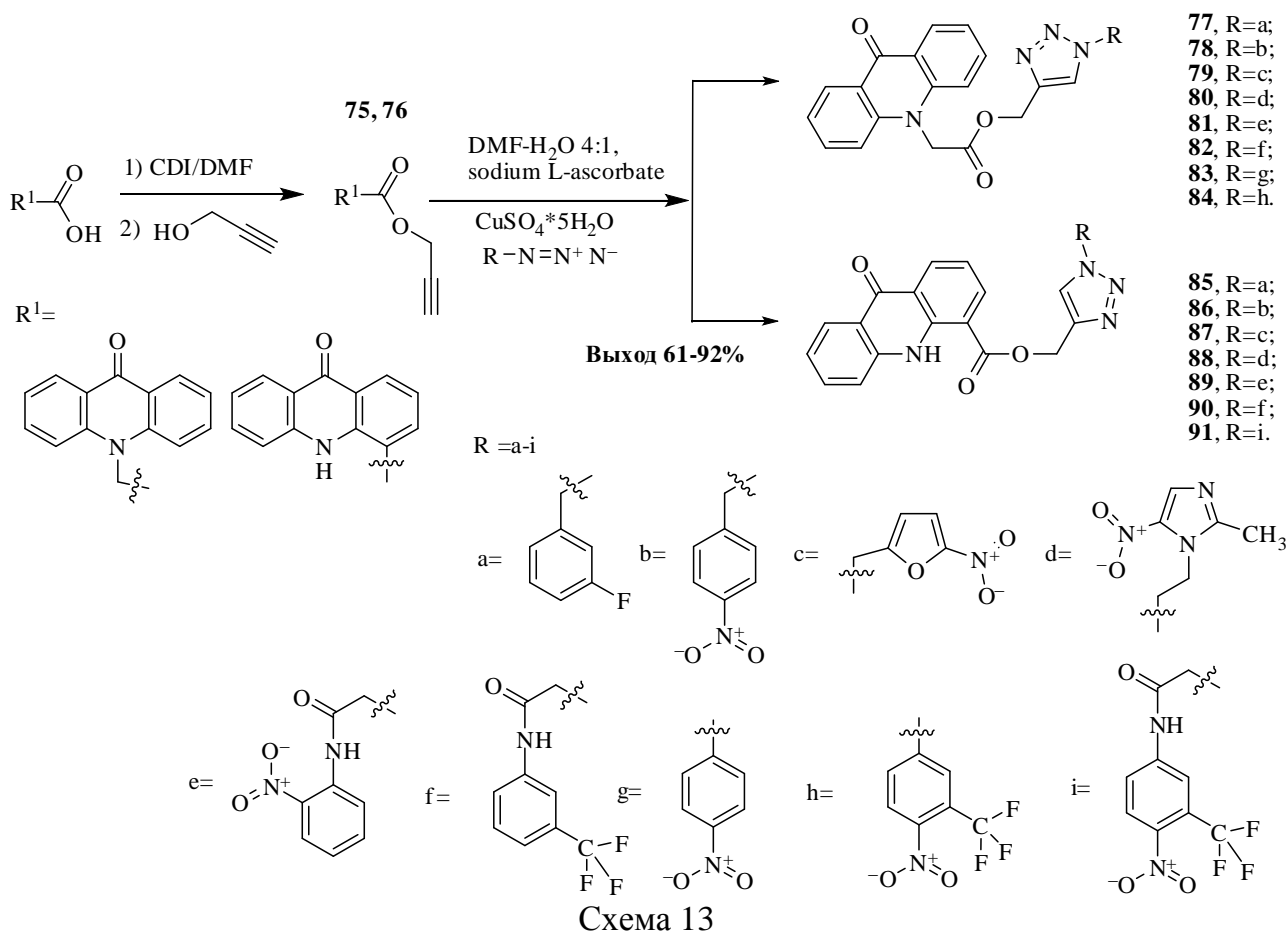
Схема 12

Следует отметить, что все четвертичные аммониевые соли производных акридонкарбоновых кислот являются твердыми кристаллическими веществами. Кроме того, они хорошо растворяются в воде, в отличие от соединений, не содержащих кватернизованный азот.

2.4 Синтез эфиров акридонкарбоновых кислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент

Для синтеза новых биологически активных веществ интерес вызывает катализируемая солями Cu (I) реакция [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения, которая позволяет ввести в молекулу 1,4-замещенные 1,2,3-триазольные фрагменты.

Конденсацией пропаргилового спирта с 4-КА и АУК, получили соответствующие пропаргиловые эфиры **75**, **76**, которые использовали в реакции [3+2] азид-алкинового циклоприсоединения (схема 13).



Попытки провести данную реакцию в системе трет-BuOH–H₂O с добавлением CuI привели к низкой конверсии исходных реагентов. Замена трет-BuOH на DMF и CuI на CuSO₄ позволила добиться полной конверсии исходных соединений.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений **77-91** соответствуют предполагаемым структурам, в них наблюдается появление сигнала протона триазольного цикла при δ 8.30 м.д.

2.5 Синтез производных акридон, содержащих изоксазолиновый фрагмент

Среди антибактериальных препаратов известен ряд соединений, содержащих изоксазолиновый фрагмент. Представляло интерес осуществить синтез веществ, сочетающих структурные фрагменты акридон и изоксазолина, и сравнить антибактериальную активность таких соединений с производными, содержащими фрагменты 1,3,4-оксадиазола и акридон. К сожалению, получить изоксазолиновый цикл, используя производные акридонкарбоновых кислот, не представилось возможным. Поэтому функционализации с целью введения изоксазолинового цикла был подвергнут акридон. На практике используются несколько способов синтеза

изоксазолинового цикла, однако наиболее широкое применение получила реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения нитрилоксидов к алкенам.

Алкилированием аллилбромидом акридонов **9**, **9a**, **92** нами были получены соответствующие N-аллилакридоны **94-96** с выходами 88-92% (схема 14).

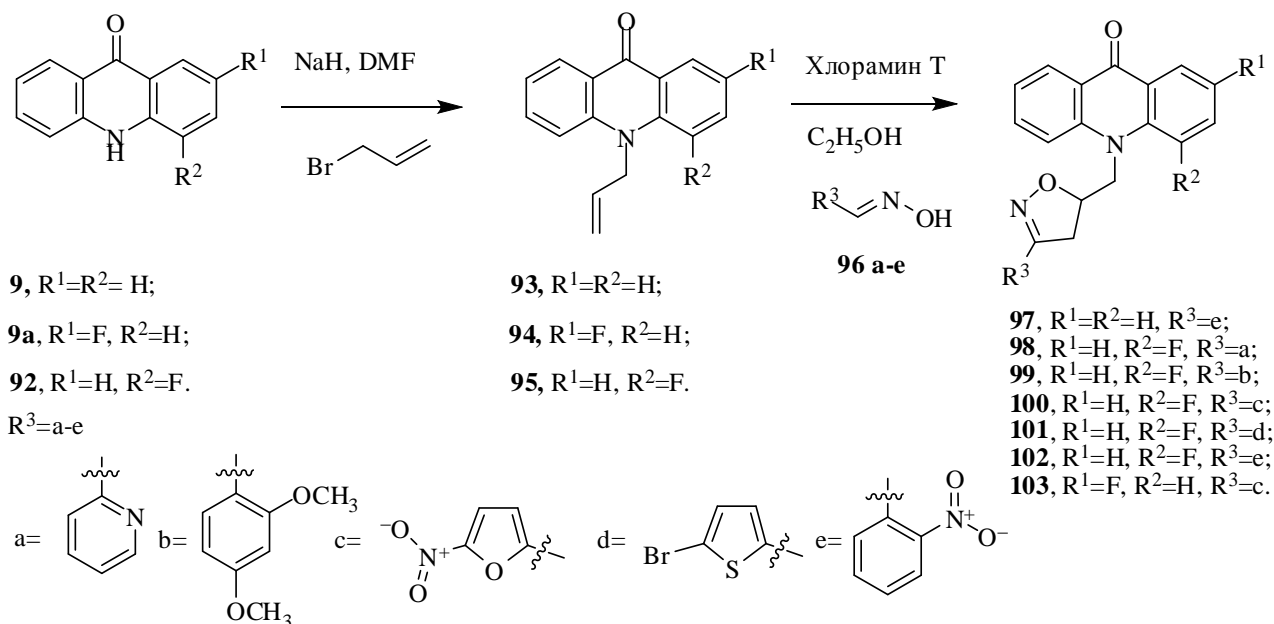


Схема 14

Для проведения реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения в качестве хлорирующих агентов были исследованы гипохлорит натрия, N-хлорсукцинимид, хлорамин-Т. Использование первых двух агентов сопровождалось низкой конверсией исходных аллилакридонов. Использование хлорамина-Т в кипящем этаноле позволило полностью перевести исходные соединения в целевые продукты **97-103** с выходами 41-67%.

Таким образом, мы разработали простой метод синтеза акридонов, содержащих арилзамещенные изоксазолиновые фрагменты, включающий стадии алкилирования акридона и 1,3-диполярного циклоприсоединения. Также стоит отметить чистоту целевых продуктов, выделяемых непосредственно из реакционной смеси.

2.6 Исследование биологической активности синтезированных соединений

Испытания на антимикробную активность *in vitro* проводились на кафедре микробиологии КГМУ к.м.н. Климовой Л.Г. Результаты исследования наиболее активных соединений представлены в таблице 1. Среди представленных в таблице 1 соединений присутствуют вещества, которые практически по всем тестируемым штаммам патогенных микроорганизмов превышают активность таких препаратов как

метронидазол и риванол, по некоторым штаммам активнее фурацилина и близки по активности к офлоксацину.

Таблица 1 Антимикробная активность синтезированных соединений *in vitro*.

Вещество	С, %	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>Ps. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>Pr. vulgaris</i> (ATCC 4636)	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>B.subtilis</i> (ATCC 6633)	<i>C. albicans</i> (NCTC 2625)
		Зона задержки роста, мм					
46	2	23.5±0.5	19.5±0.5	21.2±0.5	24.5±0.5	27.5±0.5	23.5±1.5
48	2	16.5±0.5	10.5±0.5	16.5±0.5	16.5±0.5	24.5±1.5	27.5±1.5
54	2	20.1±1.1	11.5±1.1	18.5±1.5	20.1±1.1	19.5±1.5	20.1±1.3
69	2	9.5±0.5	9.5±0.5	10.5±0.5	19.5±0.5	28.5±0.5	19.5±0.5
74	2	18.5±1.5	13.5±0.5	11.5±0.5	21.5±1.5	20.5±0.5	15.5±0.5
79	2	31.5±0.5	13.5±0.5	20.5±0.5	31.5±0.5	31.5±0.5	9.5±0.5
100	2	34.2±1	29.5±0.5	39.1±1	39.2±1	37.0±0.5	49.1±1
103	2	36.5±0.7	27.2±0.6	31.1±0.6	42.1±0.5	47.1±0.5	55.5±0.5
Метронидазол	2	12.1±0.3	21.0±0.6	22.0±0.7	25.0±0.3	15.0±0.4	25.3±0.7
Риванол	2	14.5±0.5	15.0±0.9	15.0±0.6	20.1±0.9	15.2±1.1	15.1±0.9
Фурацилин	2	27.5±0.5	9.7±0.3	29.5±0.5	31±1.1	34.5±0.5	17±1.1
Офлоксацин	0.4	33.5±0.5	20.2±1.1	28.1±1.2	27.5±0.5	31.1±1	

ВЫВОДЫ

1) Разработаны и оптимизированы методики синтеза полигетероциклических соединений, обладающих потенциальной биологической активностью на основе акридин- и акридонкарбоновых кислот.

2) Изучена реакция циклизации перфторацилгидразидов акридонуксусных кислот в 1,3,4-оксадиазолы и найдены оптимальные условия реакции. Обнаружены особенности реакции замещения атома фтора в перфторированном арильном заместителе 1,3,4-оксадиазола при взаимодействии с нуклеофильными реагентами.

3) Оптимизированы условия реакции конденсации акридонуксусной кислоты и 4-карбоксиякридона с аминами и спиртами. Установлено, что эффективным конденсирующим реагентом является карбонилдиимидазол, применение, которого позволяет получать целевые продукты с чистотой более 95% (по данным ЯМР ¹H, ВЭЖХ) без дополнительной очистки.

4) Изучена реакция и разработаны методики кватернизации новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот. Показано, что оптимальные выходы четвертичных аммониевых солей достигаются при использовании в качестве растворителя ацетонитрила.

5) Впервые осуществлен синтез новых производных акридонкарбоновых кислот, содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент реакцией азид-алкинового циклоприсоединения азидов к пропаргиловым эфирам акридонкарбоновых кислот.

6) Разработана методика синтеза производных акридона, содержащих изоксазолиновый фрагмент с ароматическим заместителем, позволяющая получать соединения с чистотой выше 95% без дополнительной очистки. Установлено, что хлорамин-Т является оптимальным реагентом для осуществления реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения.

7) Показано, что сочетание акридонового фрагмента с нитрофурановым циклом способствует повышению антибактериальной активности по отношению к *Ps. aeruginosa* и *Candida albicans* в сравнении с фурацилином.

8) Установлено, что наиболее высокая антибактериальная активность по отношению ко всем исследованным тест-штаммам патогенных микроорганизмов достигается при сочетании в молекуле фармакофорных фрагментов акридонового, изоксазолинового и нитрофуранового циклов: соединения 4-фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (**100**) и 2-фтор-10-((3-(5-нитрофуран-2-ил)-4,5-дигидроизоксазол-5-ил)метил)акридин-9(10*H*)-он (**103**) проявили активность близкую к офлоксацину.

9) С использованием программного комплекса PASS выполнен прогноз биологической активности у вновь синтезированных соединений и показана возможность проявления ими, помимо антибактериальной, также и противоопухолевой, антипротозойной и антимикобактериальной активности. В целом результаты прогноза PASS совпадают с результатами исследования антибактериальной активности *in vitro*.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК :

1. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. Синтез и антибактериальная активность эфиров 9-оксо-9,10-дигидроакридинкарбоновых кислот, содержащих триазольный фрагмент // Журнал общей химии. – 2018. – Т. 88. – Вып. 4. – С. 593–598.
2. Кудрявцева Т.Н., Ламанов А.Ю., Климова Л.Г., Назаров Г.В. Синтез и антимикробная активность производных акридинкарбоновых кислот, содержащих пиперазиновый фрагмент // «Известия Академии наук. Серия химическая». – 2017. – № 1, – С. 123–128.
3. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н. Синтез новых производных акридина с фторсодержащим 1,2,4- и 1,3,4-оксадиазольным фрагментом // Фторные заметки. – 2015. – № 2 (99). URL: http://ru.notes.fluorine1.ru/public/2015/2_2015/letters/rusindex.html

Тезисы конференций:

1. Ламанов А.Ю. Синтез 1-замещенных(1*H*-1,2,3-триазол-4-ил)метил 2-(9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)ацетатов // Материалы VIII научной конференции молодых ученых «Инновации в химии: достижения и перспективы-2017». – Москва. – 2017. – С. 553.
2. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Производные акридинкарбоновых кислот, содержащие пиперазиновый фрагмент. Синтез и антибактериальные свойства // Сборник тезисов докладов II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа. – 2017. – С. 187–189.
3. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Лапко Е.Ю., Климова Л.Г. Синтез и антибактериальная активность производных гетарилкарбоновых кислот // Сборник тезисов докладов Кластера конференций по органической химии «ОргХим-2016». – Санкт-Петербург. – 2016. – С. 370–371.
4. Ламанов А.Ю. Синтез и функционализация 10-((5-(перфторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)метил)акридин-9(10*H*)-онов // Сборник тезисов докладов XXII Международной молодежной научной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2015». – Москва. – 2015.
5. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Синтез 10-(1,3,4-оксадиазол-2-илметил)акридин-9(10*H*)-онов, содержащих полифторированный структурный фрагмент // Сборник тезисов докладов XXV Российской молодежной научной конференции «Проблемы теоретической и экспериментальной химии». – Екатеринбург. – 2015. – С. 406–407.
6. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Климова Л.Г. Новые биологически активные производные (9-оксоакридин-10(9*H*)-ил)уксусной кислоты // Book of abstracts International Congress on Heterocyclic Chemistry «KOST-2015». – Москва. – 2015. – С. 458.
7. Ламанов А.Ю., Кудрявцева Т.Н., Бабкин И.Ю., Галан С.Е. Синтез изоксазолиновых производных акридона // Сборник тезисов докладов Третьей всероссийской научной конференции (с международным участием) «Успехи синтеза и комплексообразования». – Москва. – 2014. – С. 209.