

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Алексея Юрьевича Ламанова
на тему «Синтез и антибактериальная активность производных
акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих фармакофорные
гетероциклические фрагменты»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 02.00.03 – «Органическая химия»

Формирование резистентности патогенных микроорганизмов к лекарственным препаратам антибиотического характера действия представляет серьезную медицинскую проблему как в плане профилактики, так и лечения инфекционных заболеваний, в связи с чем актуальным остается подход, направленный на обнаружение новых высокоэффективных противобактериальных средств, способных воздействовать на микрофлору, сформировавшую устойчивость к ранее применяемым антибиотикам. В этом аспекте уже стоит отметить большую ценность работы, выполненной соискателем.

Значимым достижением исследования является обнаружение новых соединений, которые, по показателю зоны задержки роста, *in vitro* продемонстрировали бóльшую или близкую активность, в сравнении с такими известными антибактериальными средствами как риванол, метронидазол, фурацилин и офлоксацин, причиной чему, вероятно, является использование автором такого современного подхода к моделированию физиологически активных соединений, как компьютерное прогнозирование.

В ходе исследования А.Ю. Ламановым выполнен большой объем синтетических работ, связанных с разработкой методик модификации акридинового остова производными азолов, пиперазина, пиридина, а также изоксазола, в результате чего было синтезировано 90 новых соединений. Спектр реакций, успешно использованных соискателем для достижения поставленной цели, включал такие процессы как оптимизированная автором конденсация акридонкарбоновых кислот со спиртами и аминами, азид-алкиновое циклоприсоединение азидов к пропаргиловым эфирам

акридонкарбоновых кислот, диполярное 1,3-циклоприсоединение оксимов ароматических альдегидов к аллилакридонам, кватернизация производных акридин- и акридонкарбоновых кислот. А.Ю. Ламановым впервые исследовано арилирование аминов и спиртов акридонами, содержащими 1,3,4-оксадиазольный цикл с перфторфенильным заместителем. Стоит отметить грамотность выбранного автором синтетического подхода, поскольку, в большинстве случаев, химические процессы сопровождались высокими выходами и, как правило, не требовали дополнительной очистки целевых соединений.

Структура и чистота полученных в ходе исследования веществ подтверждены современными методами физико-химического анализа (ЯМР ^1H , ЯМР ^{13}C , ВЭЖХ, масс-спектрометрия, элементный анализ), в связи с чем достоверность представленных соискателем результатов не вызывает сомнений.

Обозначенные автором выводы по работе, в большинстве, носят обоснованный и конкретный характер.

Результаты диссертационного исследования А.Ю. Ламанова представлены в 10 публикациях, 3 из которых – в изданиях, рекомендованных ВАК.

Что касается недостатков работы, то, прежде всего, хотелось бы отметить:

1. Отсутствие обоснования выбора функциональных групп, которыми автор модифицировал акридиновый и акридоновый остовы, в связи с чем возникает вопрос: одинаков ли фармакофор для синтезированных соединений или их биомолекулярные мишени отличаются (различный механизм и характер действия препаратов)?
2. В заключении автор делает вывод, что сочетание акридонового фрагмента с нитрофурановым циклом способствует повышению активности в отношении *Ps. Aeruginosa* и *C. Albicans*, однако, например, соединения **69** и **79** оказались менее активны. Кроме того, производные

39, 40, 42, 47, 59, 66, 70, 72 и 87, содержащие указанные функции, в таблице 1 не отражены, в связи с чем возникает вопрос, изучались ли они *in vitro* на антибактериальную активность? Если таковые исследования проводились, то следует вывод, что далеко не всегда объединение акридинового и нитрофуранового фрагментов приводит к увеличению целевой активности.

3. Также, на основании данных микробиологического эксперимента, полученных для соединений **100** и **103**, сформулирован вывод о полезности сочетания акридинового остова с такими группами как нитрофурановый и изоксазолиновый циклы. Однако в обеих структурах присутствует атом фтора, что, по всей видимости, является некой отсылкой на антибиотик офлоксацин. Возникает вопрос: а не вносит ли преимущественный вклад в высокую активность веществ **100** и **103** именно атом фтора, подобно I и II-IV поколениям хинолонов? Полагаю, если бы в сравнении с офлоксацином исследовали бы и лишенный фтора аналог веществ **100** и **103**, тогда можно было бы делать вывод о целесообразности, или отсутствии таковой, сочетания перечисленных выше гетероциклических фрагментов.
4. В работе присутствуют мелкие недочеты, среди которых можно указать на некорректное обозначение полупродуктов **2** и **2a** – вместо «бисацилгидразины» их следует называть «бисацилгидразиды», при синтезе соединения **73** был использован 4-аминометилпиридин, который автор отнес к классу ароматических аминов, что также не корректно. Кроме этого на схеме 3 следует отметить идентичность заместителей f и h.

Указанные замечания никоим образом не умаляют достоинства проведенного исследования и, судя по рецензируемому автореферату, по актуальности, новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертационная работа «Синтез и антибактериальная активность производных акридин- и акридонкарбоновых

кислот, содержащих фармакофорные гетероциклические фрагменты» полностью соответствует требованиям, представленным в «Положении о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г (пункты 9-14), а ее автор – Ламанов Алексей Юрьевич – заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Отзыв составил: Кандидат химических наук (02.00.03), начальник лаборатории

ФГУП «Центральный научно-исследовательский институт химии и механики им. Д.И. Менделеева»

Почтовый адрес: 115487 г. Москва, ул. Нагатинская, д. 16А

Тел: +74996115129

Электронная почта: mail@cniihm.ru

Метлицких Сергей Васильевич

Подпись Метлицких Сергея Васильевича заверяю

Ученый секретарь секции №1НТКС ФГУП «ЦНИИХМ»

Кандидат химических наук, доцент



А.Ф. Гаранин

25 сентября 2018 г.