



Минпромторг России
Федеральное государственное
унитарное предприятие
«Государственный научно-исследовательский
институт органической химии и технологии»
(ФГУП «ГосНИИОХТ»)

шоссе Энтузиастов, д. 23, Москва, 111024
Телефон (495) 673 75 30 Факс (495) 673 22 18

E-mail: dir@gosniiokht.ru

ОКПО 04872702, ОГРН 1027700284457

ИНН/КПП 7720074697/772001001

16.08.2018

№

1790

«УТВЕРЖДАЮ»

Генеральный директор
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор технических наук



В.Б. Кондратьев

2018 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертацию Ламанова Алексея Юрьевича

«Синтез и антибактериальная активность производных акридин-

и акридонкарбоновых кислот, содержащих фармакофорные гетероциклические

фрагменты», представленную на соискание ученой степени кандидата

химических наук по специальности 02.00.03 - Органическая химия

1 Актуальность темы выполненной работы

Представленная диссертация посвящена синтезу и изучению свойств новых *N*-замещенных акридин-9(10*H*)-она (акридона), в том числе с атомом фтора в положении 2, замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот (в положениях 2,4,5,9), а также четвертичных аммониевых солей соответствующих производных акридин(акридон)карбоновых кислот, содержащих пиперазиновый, пирролидиновый и пиперидиновый фрагменты.

Известно, что производные акридина и акридона обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой, антибактериальной, противовирусной, антипаразитарной, а сам акридиновый фрагмент в молекуле активного вещества является универсальной фармакофорной группой,

определяющей, в основном, эти свойства. Комбинация же с другими фармакофорными группами может привести к усилению биологической активности веществ или появлению новых интересных свойств.

Несомненно, поиск на этой основе новых биологически активных производных акридона и акридина, в частности, содержащих различные гетероциклические фармакофорные группы, разработка удобных методов их синтеза, являются весьма актуальными и перспективными направлениями, которые в рамках данного исследования и определяют его научную задачу.

2 Оценка содержания диссертации

Структура диссертационной работы Ламанова А.Ю. вполне логична и традиционна. Содержание полностью соответствует теме, целям и задачам работы. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы (224 наименования). Материал диссертации изложен на 182 страницах машинописного текста, содержит 4 таблицы, 2 рисунка и 113 схем.

По результатам исследования опубликовано 10 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 из которых индексируются в базах Web of Science и Scopus.

Во введении автором обосновывается актуальность темы, определяются и формулируются цель и задачи работы, ее научная новизна и практическая значимость, представляются данные по апробации результатов работы и публикациям.

Первая глава — обзор литературы, в котором достаточно полно рассмотрены актуальные вопросы синтеза различных производных акридина, включая 9-замещенных, рассмотрена их реакционная способность. Также рассмотрена реакционная способность акридонкарбоновых кислот, в частности 2-, 4-карбоксиякридонов, как наиболее часто используемых в синтезах биологически активных соединений на основе акридона.

Одновременно в главе широко представлены литературные данные по результатам исследований биологических свойств соединений на основе акридина

и акридона, в частности, рассмотрены следующие виды активности: противоопухолевая, противомаларийная, противотуберкулезная, противовирусная, антибактериальная, а также антихолинэстеразное ингибирующее действие подобных веществ. Показано, что соединения ряда акридинов обладают широким спектром биологической активности, а сам акридиновый фрагмент является универсальной фармакофорной группой в дизайне лекарственных препаратов.

Таким образом, результаты проведенного анализа литературных данных по химии и биологическим свойствам производных акридина (акридона) подтверждают актуальность и значимость области исследований, представляющей предмет выполненной автором диссертации.

Вторая глава посвящена синтезу и изучению антибактериальной активности производных акридина.

С этой целью с учетом результатов, полученных в главе 1, автором по критериям доступности и возможности применения в промышленности осуществляется выбор классов перспективных с точки зрения синтеза биологически активных соединений, а именно: производных оксадиазолов, пиразинов, пиперазинов, пиридинов, тиофенов, фуранов. Для прогноза биологической активности при планировании эксперимента используется программное обеспечение PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), основанное на анализе зависимости «структура-активность» среди более чем 300000 проанализированных биологически активных соединений. Результаты расчетов прогноза биологической активности для наиболее важных целевых соединений представлены автором в приложении к диссертации.

В рамках обоснованных направлений исследований разрабатываются методы синтеза и синтезируются *N*-замещенные акридоны, в том числе с атомом фтора в положении 2, где в качестве заместителя присутствуют 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазольные фрагменты с перфторированной группой (CF₃-, CF₃CF₂- или C₆F_{5(Ar)}-) в положении 2 или 3 соответственно. В последнем случае (для группы C₆F_{5(Ar)}-) была также осуществлена замена атома фтора, находящегося в пара-положении по отношению к оксадиазольному фрагменту, и получены но-

вые интересные соединения.

Синтезированы также *N*-замещенные акридоны, содержащие изоксазолиновый фрагмент, при этом автором показана возможность их синтеза в реакции диполярного 1,3-циклоприсоединения оксимов ароматических альдегидов к алилакридонам.

С целью синтеза новых замещенных амидов акридин- и акридонкарбоновых кислот автором разрабатываются условия получения пиперазинамидов. В частности, путем воздействия на акридонуксусную кислоту и 4-карбоксиакридон последовательно сначала *N,N'*-карбонилдиимидазолом, использованным в качестве активатора карбоксильной группы, затем *N*-*трет*-бутоксикарбонилпиперазином и трифторуксусной кислотой автор получает соответствующие пиперазинамиды. При этом в условиях разработанных автором методик промежуточные продукты не выделяются, что, несомненно, является положительным фактором. Пиперазинамид 9-карбоксиакридина автор получает, используя соответствующий хлорангидрид.

Расширяя круг новых веществ, автор модифицирует полученные пиперазинамиды за счет присоединения различных фармакофорных групп к пиперазиновому фрагменту.

С этой целью изучается реакционная способность пиперазинамидов в реакциях: алкилирования 2-бромметил-5-нитрофураном, ацилирования хлорангидридами гетероароматических карбоновых и сульфокислот, присоединения алкенов (метилакрилата), конденсации с этилендиамином. Синтезированные в результате исследований соединения в дальнейшем также использовались для модификации и получения новых веществ.

Необходимо поставить в заслугу автору, что в своих синтезах он широко применяет *N,N'*-карбонилдиимидазол в качестве активатора карбоксильных групп, заменив ранее используемый *N,N'*-дициклогексилкарбодиимид, что привело к упрощению выделения целевых продуктов и повышению их выхода.

В целом, разработанные методики получения замещенных амидов акридин и акридонкарбоновых кислот имеют достаточно высокие выходы целевых

продуктов и зачастую являются универсальными для получения производных данного класса соединений.

Опираясь на легкость кватернизации аминов, автор использует в качестве звена, соединяющего акридин с фармакофорной группой *N*-метилпиперазиновый фрагмент, что позволило получить ряд четвертичных аммониевых солей производных акридинкарбоновых кислот. При этом для карбоксиакридонов с положением карбоксильной группы в положениях 2 и 9 разработан простой и оригинальный метод получения пиперазиновых производных.

Также автором на основе 2-(пиперидин-1-ил)этанола, 2-(пирролидин-1-ил)этанола и 4-гидрокси-*N*-метилпиперидина был синтезирован ряд соответствующих эфиров, содержащих третичный азот, который успешно переводился в четвертичный с получением соответствующих солей. По аналогии с эфирами на основе 2-, 3- и 4-аминометилпиридинов автором синтезируются амиды 4-карбоксиакридона, содержащие пиридиновый фрагмент. В результате исследований автором было установлено, что кватернизация 2-бромметил-5-фураном соединения, содержащего фрагмент 2-метиламинопиридина, не происходит, и сделано предположение, что это связано со стерическими трудностями. Успешно синтезируются соединения, содержащие 1,2,3-триазольный фрагмент в виде эфиров акридинкарбоновых кислот.

Помимо производных акридона автор разрабатывает методики и синтезирует соединения, содержащие вместо фрагмента акридона (акридина) фрагмент *bH*-индол[2,3-*b*]хиноксалин, что, несомненно, послужило целям расширения материальной базы для поиска веществ с заданными свойствами.

Структура всех полученных автором соединений имеет строгую доказательную базу, а сложные моменты их строения интерпретируются автором по тексту с использованием данных ЯМР-спектроскопии при обсуждении методов получения.

Исследование биологической (противомикробной) активности синтезированных соединений проводилось на кафедре микробиологии КГМУ по мето-

дикое государственной фармакопеи Российской Федерации.

Был установлен ряд закономерностей, отражающих противомикробную активность синтезированных автором соединений от их структуры. В частности, высокую активность проявляют производные акридона, содержащие изоксалиновый и нитрофурановый фрагменты, при этом вклад нитрофуранового фрагмента в активность соединений, в том числе четвертичных солей, является, по всей видимости, определяющим: замена нитрофуранового цикла на другие ароматические циклы приводит к снижению активности.

Наоборот, присутствие сульфамидной группы уменьшает противомикробную активность, а производные акридина и тетрагидроакридина антибактериальной активностью не обладают.

Полученные зависимости, несомненно, могут быть использованы при конструировании новых высокоэффективных соединений в развитие проведенных автором исследований.

Глава 3 – экспериментальная часть. В главе автором представлены разработанные методики получения обсуждаемых в работе веществ, приводится их характеристика: физико-химические и спектральные данные.

Материалы главы представлены корректно, полностью характеризуют работу соискателя как синтетическую. Все методики тщательно прописаны и их воспроизводимость не вызывает сомнений.

Сделанное автором по итогам работы заключение вполне обоснованно и убедительно, поэтому работа может быть оценена как завершенное научное исследование, в котором решены все поставленные задачи.

Анализ работы свидетельствует, что теоретические и экспериментальные результаты, выводы и научные положения, вытекающие из полученных результатов исследований, достаточно обоснованы, их достоверность не вызывает сомнений, так как в ходе выполнения работы для выделения производных акридина и акридона, подтверждения структуры полученных соединений автор на каждом этапе исследований широко использует современные методы – препаративную хроматографию, ЯМР- и хроматомасс-спектрометрии.

Автор также корректно применяет математический аппарат для обработки полученных данных, внутренних противоречий в работе не выявлено.

Таким образом, цель работы достигнута полностью, а поставленные задачи решены в полном объеме.

Автореферат в целом отражает содержание диссертации. Оформление диссертации и автореферата диссертации соответствует требованиям ГОСТ Р 7.0.11 «Диссертация и автореферат диссертации».

3 Значимость для науки результатов диссертационного исследования автора

Научная новизна работы заключается в том, что на основе сформированного автором дизайна потенциально биологически активных веществ, включающих акридиновый или акридоновый цикл и гетероциклическую фармакофорную группу, осуществлена разработка эффективных методов получения, получены и выделены в чистом виде целевые вещества: *N*-замещенные акридоны, в том числе с атомом фтора в положении 2, пиперазинамиды акридин- и акридонкарбоновых кислот и их продукты модификации в реакциях: алкилирования 2-бромметил-5-нитрофураном, ацилирования хлорангидами гетероароматических карбоновых и сульфокислот, присоединения алкенов (метилакрилата), конденсации с этилендиамином, четвертичных аммонийных солей, эфиров на основе 2-(пиперидин-1-ил)этанола, 2-(пирролидин-1-ил)этанола и 4-гидрокси-*N*-метилпиперидина, и содержащих 1,2,3-триазольный фрагмент, а также соединения, содержащие вместо фрагмента акридона (акридина) фрагмент 6*H*-индол[2,3-*b*]хиноксалина.

4 Значимость для производства результатов диссертационного исследования автора

Проведенные автором исследования имеют несомненное практическое значение и широкие возможности для реализации, так как достигнутые результаты красноречиво свидетельствуют о потенциальной перспективности поиска веществ с противомикробной активностью среди производных акридон-

и акридинкарбоновых кислот, содержащих фармакофорную группу.

Разработаны методики синтеза 90 новых производных акридин- и акридонкарбоновых кислот, содержащих гетероциклические фрагменты.

Найдено, что активность ряда синтезированных соединений практически по всем тестируемым штаммам патогенных микроорганизмов превышает активность таких препаратов как метронидазол и риванол. Ряд соединений превышает активность фурацилина и близки по активности к офлоксацину (по некоторым штаммам).

Полученные данные о спектральных характеристиках органических веществ, содержащих различные конденсированные азаетероциклы, могут быть использованы при идентификации строения аналогичных гетероциклических соединений.

5 Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты проведенных исследований открывают перспективы разработки новых методов синтеза потенциальных биологически активных соединений и могут быть использованы при проведении научно-исследовательских и поисковых работ в научных организациях, занимающихся синтезом гетероциклических соединений: Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г. Ф. Гаузе, Новосибирский институт органической химии СО РАН, Исследовательский институт химического разнообразия (г. Москва), Ивановский химико-технологический университет, Институт физиологически активных веществ РАН и в других научных центрах России.

6 Замечания

Вместе с тем следует отметить, что по содержанию и оформлению диссертации имеются следующие замечания.

1. Сокращения в списке сокращений и условных обозначений было бы предпочтительно располагать по алфавиту, сначала русские, затем иностранные.

2. В работе присутствуют некоторые неточности:

- в отдельных местах нарушена нумерация разделов: после предыдущего раздела 1.11 на стр.19 следуют разделы 1.1.2 (стр.21) и 1.1.3 (стр.24);

- структурная формула соединения №38 на стр. 16 и стр. 46 не совпадают;

- автор на стр. 49 пишет, что «с выходом 60-80% были получены акридины 10а-с, 11а-с», однако в схеме ниже под этими номерами приводятся формулы акридонов;

- на стр.54 абзац с результатами изучения возможности ацилирования амидов акридинкарбоновых кислот не имеет продолжения;

- при исследовании антибактериальной активности соединений, содержащих изоксазолиновый фрагмент, вопрос о том, насколько фармакофорный фрагмент акридона влияет на выявленную автором весьма высокую антимикробную активность соединений 111, 114, не раскрыт в полной мере. Вероятно, следовало бы исследовать аналогичное производное, содержащее вместо акридона иной гетероциклический фрагмент;

- при описании условий синтеза ряда исходных соединений и производных автор, как правило, использует в качестве растворителя *N,N*-диметилформамид и не рассматривает возможность применения других растворителей.

Сделанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую весьма положительную оценку работы Ламанова А.Ю.

Основные положения, выводы и рекомендации, полученные в диссертации, достаточно обоснованы и аргументированы. Поставленные в диссертации задачи решаются на основе корректного использования принципов и подходов, используемых в органической химии.

Ламанов А.Ю. показал высокий научный уровень и его диссертационное исследование представляет полностью завершенное исследование, основанное на всестороннем подходе к решению поставленной задачи. Работа хорошо

оформлена, написана грамотным научным языком.

Таким образом, представленная диссертация Ламанова А.Ю. является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований решена научная задача по разработке практически доступных методов получения новых производных акридон- и акридинкарбоновых кислот, содержащих различные гетероциклические фармакофорные группы, в частности пиперазина, 1,3,4- и 1,2,4-оксадиазола, включая атомы фтора и фрагменты с перфторированной группой (CF_3 -, CF_3CF_2 - или $\text{C}_6\text{F}_5(\text{Ar})$ -), а также группы 2-бромметил-5-нитрофурана, гетероароматических карбоновых и сульфокислот, ряд соответствующих эфиров, содержащих третичный азот, а также четвертичные аммониевые соли и др., имеющих важное практическое значение в качестве перспективных биологически активных веществ, в том числе, лекарственных препаратов.

По своему содержанию диссертация отвечает паспорту специальности 02.00.03 – Органическая химия в части формулы специальности: п.1 установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п.2 направленный синтез соединений с полезными свойствами или новыми структурами. В части области исследований: п.1 выделение и очистка новых соединений; п.3 развитие рациональных путей синтеза сложных молекул.

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

Соискатель Ламанов Алексей Юрьевич **заслуживает** присуждения искомой ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия.

Диссертация и отзыв были обсуждены на заседании Ученого совета
Федерального государственного унитарного предприятия «Государственный
научно-исследовательский институт органической химии и технологии»,
протокол от 9.08.2018 г. № 9 .

Главный научный сотрудник
ФГУП «ГосНИИОХТ»
доктор химических наук, доцент



Головков В.Ф.

Подпись Головкова Владимира Федоровича
заверяю:

Ученый секретарь совета ФГУП «ГосНИИОХТ»
кандидат технических наук



Высоцкая Т.А.