

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химической наук Заварзина Игоря Викторовича, заведующего Лаборатории №22  
Федерального бюджетного учреждения науки Института органической химии  
им. Н.Д. Зелинского РАН на диссертационную работу **Сысоева Павла Ильича**  
«Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной  
кислоты», представленную на соискание учёной степени кандидата  
химических наук по специальности 02.00.03-органическая химия.

Целью диссертационной работы Сысоева П.И. является разработка эффективных методов синтеза, изучение физико-химических и биологических свойств новых потенциальных лекарственных средств - 10-азолилметилакридонов, содержащих фрагменты 1,3,4-оксадиазола, 1,3,4-тиадиазола и 1,2,4-триазола. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы из 145 наименований, содержит 45 таблиц, 19 схем, 4 рисунка и 4 приложения.

В главе 1 (обзор литературы) проанализированы и обобщены литературные данные по способам получения функциональных производных акридоновой кислоты, рассмотрены преимущества и недостатки каждого из способов. Сделаны выводы о необходимости и возможности поиска новых путей синтеза целевых структур. Представлены также данные по биологической активности производных акридоновой кислоты и некоторых гетероциклических соединений.

В главе 2 (обсуждение результатов) представлены результаты исследований, проведенных диссертантом. Подробно описана разработка новых методов получения производных акридоновой кислоты, выделение, очистка и анализ полученных веществ. Приведены также данные по исследованию биологической активности полученных автором веществ.

В главе 3 (экспериментальная часть) представлены методики синтеза, данные, подтверждающие строение полученных структур.

**Актуальность** избранной диссертантом темы не вызывает сомнений. Производные акридонуксусной кислоты известны как высокоэффективные вещества с различным спектром биологической активности. Они обладают антибактериальной, антипаразитарной, противовирусной и противоопухолевой активностью. В настоящее время исследования в направлении синтеза и дизайна новых противовирусных и противоопухолевых препаратов акридонового ряда активно продолжаются. Химические свойства акридонуксусной кислоты открывают широкие возможности для создания новых, более совершенных препаратов. Акридоны имеют большую медицинскую

значимость как низкомолекулярные синтетические индукторы интерферона. Несмотря на большое разнообразие имеющихся лекарственных препаратов, поиск новых высокоэффективных и малотоксичных соединений остается актуальной задачей. Эту задачу диссертант решает путем введения в молекулу производных акридонуксусной кислоты второй фармакофорный фрагмент - пятичленные азотсодержащие гетероциклы: 1,3,4-оксадиазолы, 1,3,4-тиадиазолы и 1,2,4-триазолы. Можно было предположить, что объединение в одной молекуле двух фармакофорных фрагментов приведет к получению соединений с уникальными биологическими свойствами. Таким образом, обоснованность направления исследований в данной работы также не вызывает сомнений.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций.** Все положения диссертации базируются на полученных диссертантом экспериментальных данных, достоверность которых сомнений не вызывает, а также подтверждена наличием положительных заключений по результатам испытаний полученных диссертантом веществ. Работа выполнена с использованием современных физико-химических методов исследования. Объем эксперимента достаточно большой. Выводы и рекомендации логичны и обоснованы.

**Научная новизна.** Разработаны эффективные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов и N<sup>1</sup>-ацил-N<sup>4</sup>-арил-(тио)семикарбазидов).

Синтезированы ряды ранее не описанных: 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Разработаны оптимальные условия ацилирования 5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин при варьировании растворителя и температуры: получен ряд новых N-(5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-бензамидов.

Впервые с помощью ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY спектроскопии установлено, что синтезированные арилиденгидразиды акридонуксусной кислоты в растворах ДМСО-d<sub>6</sub> находятся в виде смеси *EE'* и *EZ'* конформеров, с преобладанием *EZ'*-конформера.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные методы синтеза новых 2-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазолов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов, 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-

1,2,4-триазол-3-тионов на основе производных акридонуксусной кислоты: гидразида, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, N<sup>1</sup>-ацил-N<sup>4</sup>-арил-(тио)семикарбазидов.

В результате проведения противомикробных испытаний установлено, что некоторые синтезированные соединения превосходят по противомикробной активности эталон - *этакридина лактат*, а проведенные испытания на противотуберкулезную активность позволили выявить соединение близкое по активности к эталону - *рифампицину* в отношении к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b.

В ходе исследования диссертантом лично были получены интересные научные результаты. Разработаны препаративные методы синтеза функциональных производных акридонуксусной кислоты (гидразидов, арилиденгидразидов, N,N'-диацилгидразидов, семикарбазидов и тиосемикарбазидов), выступающих в качестве универсальных полупродуктов в синтезе 10-азолилметилакридонов. Было выявлено, что с наибольшим выходом циклоконденсация N<sup>2</sup>-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)ароилгидразидов проходит в полифосфорной кислоте. Изучена циклоконденсация N<sup>1</sup>-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)-N<sup>4</sup>-арил-(тио)семикарбазидов в различных условиях, разработаны эффективные методы синтеза ранее неописанных: N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол-2-аминов, N-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и 4-арил-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,2,4-триазол-3-тионов.

Автор хорошо владеет современными методами физико-химического анализа. Так, с помощью ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY-спектроскопии, было установлено что арилиденгидразиды акридонуксусных кислот в растворе ДМСО-d<sub>6</sub> существуют в виде *E*-изомера относительно C=N связи и преимущественно *Z'*-конформера относительно C(O)-N связи.

Полученные диссертантом вещества представляют интерес в качестве потенциальных лекарственных веществ. В результате исследования противомикробной активности синтезированных соединений *in vitro*, установлено что наибольшей активностью, превышающей эталонный препарат - *этакридина лактат*, обладают 4-хлор-N<sup>1</sup>-(2-[9-оксоакридин-10(9H)-ил]ацетил)бензгидразид и 2-(2-хлорфенил)-5-([9-оксоакридин-10(9H)-ил]метил)-1,3,4-оксадиазол. Выявлено, что N<sup>1</sup>-(2-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-[9-оксоакридин-10(9H)-

ил]ацетогидразид обладает противотуберкулезной активностью по отношению к штамму дремлющих клеток *M. tuberculosis* SS18b, близкой к эталону - рифампицину.

**Апробация работы.** Отдельные результаты работы доложены и одобрены на Всероссийских конференциях.

**Публикации.** Основное содержание диссертации изложено в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 1 статья в сборнике научных трудов.

В работе имеются отдельные недостатки. Автором разработаны хорошие методики получения производных актидинуксусной кислоты. Однако количество синтезированных веществ можно было бы увеличить, включив в круг исходных веществ не только ароматические альдегиды, но доступные гетероароматические альдегиды. Это продемонстрировало бы общий характер предложенных автором превращений. Однако в работе этого сделано не было. В работе имеются также отдельные опечатки и неудачные выражения. Однако это не влияет на общее хорошее впечатление от данной работы.

Представленная работа как по объему, так по содержанию отвечает критериям пп. 9-14. «Положения о присуждении ученых степеней и званий» ВАК РФ, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 к кандидатским диссертациям, а ее автор Сысоев Павел Ильич заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03-«органическая химия».

Официальный оппонент:  
доктор химический наук,  
зав. лаб. №22

Подпись Заварзина И.В. заверяю:

Ученый секретарь ИОХ РАН  
к.х.н.

И.В. Заварзин

И.К. Коршевец

«25» 11/19 2015г.

