

О т з ы в

На автореферат диссертации Сафарова Сайфидина Шахобидиновича
«Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем
и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO» представленной на
соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 –
органическая химия

Диссертационная работа Сафарова С. Ш. посвящена разработке удобных и эффективных методов синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола, 5- и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина, фенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазола, бензо[4,5]тиазоло[1,2-*a*]пиримидина, бензотиазоло[3,2-*b*]хиназолина и 2-этил-5-(замещенного)-5*H*-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индола, а также поиск новых биологически активных веществ в ряду их производных. Разработанный диссертантом подход включает синтез аннелированных систем - 2-*R*-5-метил-7*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-она, 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, 8-хлорбензотиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она, 2-галоген-12*H*-бензо[4,5]-тиазоло[2,3-*b*]-хиназолин-12-онов и 6-(2-бромфенил)-2-этилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола и модификацию периферии последних с использованием как классических реакций нуклеофильного замещения, так и палладий-катализируемые реакции Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига и Согонаширы. Диссертантом разработан удобный и эффективный способ получения 2-замещенных производных 5-метил-7*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-она по реакции 2-замещенных производных 5-амино-1,3,4-тиадиазолов с дикетеном. Показано, что 2-бромпроизводное хлорируется и бромруется в положение 6 аннелированной системы. 2-Бром-5-метил-7*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-он реагирует с первичными и вторичными алифатическими аминами с образованием 2-аминопроизводных, а амбидентный 2-меркапто-4,5-дигидро-1,3-тиазол гетероарилируется данным соединением по азоту. 2-Бром-5-метил-6-хлор-7*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-7-он реагирует с диметиламином хемоселективно по второму положению. Диссертантом показано, что реакция 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола с ацетоуксусным эфиром и эфирами 3-фтор-4-оксопентановой и 5,5,5-трифтор-4-оксопентановой кислот с высоким выходом приводит к 2-бром-7-метил-5-оксо-, 2-бром-6-фтор-7-метил-5-оксо-, и 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидину соответственно. Эти вещества были введены в реакцию кросс-сочетания Сузуки-Мияуры с различными арилбороновыми кислотами, в результате чего была синтезирована с высокими выходами большая серия 2-фенильных производных с широким набором заместителей в бензольном кольце.

Диссертантом установлено, что реакция 2-амино-6-хлорбензотиазола с эфирами 4-оксопентановой и 3-фтор-4-оксопентановой кислот приводит к образованию 8-хлор-2-метил-4*H*-бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она и его 3-фторзамещенного производного соответственно. Модификация этих структур проводилась в условиях реакций Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига и Согонаширы. Были получены серии 8-фенил-, 8-фениламино- и 8-фенилэтинильных производных. Реакция во всех случаях протекала по положению 8, атом фтора в пиримидиновом кольце не затрагивался. Конденсацией 2-хлорбензотиазола с 2-амино-5-бромбензойной кислотой с выходом 90% был получен 2-бromo-12*H*-бензотиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-он, отличающийся от предыдущей структуры наличием еще одного аннелированного бензольного кольца со стороны пиримидинового цикла. Находящийся в этом кольце атом брома позволил проводить модификацию этой полициклической системы по положению 2 в условиях реакций Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига и Согонаширы. В результате были получены серии соединений, несущих полизамещенные фенильные фрагменты, остатки алифатических аминов, бензиламинов и анилинов, а также фенил- и нафтилэтинильные фрагменты.

Еще одна полициклическая система, 5-бром-6-(2-бромофенил)-2-этилимидазо[2,1-*b*]1,3,4-тиадиазол, была получена диссертантом путем конденсации 2-амино-5-этил-1,3,4-тиадиазола с 2,2'-диброацетофеноном и последующего бромирования. Расположение атомов брома в этом соединении благоприятно для замыкания третьего гетероциклического пятичленного кольца, что и было реализовано диссертантом с применением реакции Бухвальда-Хартвига. В результате была получена серия 5-арил-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[2'3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолов

Синтезированные в работе соединения были широко исследованы на предмет проявления биологической активности. Оказалось, что 2-арилзамещенные тиадиазолпиримидины являются селективными ингибиторами *h*-NPPs, проявляя существенно меньший ингибирующий эффект в отношении *h*-NTPDase1, *h*-NTPDase2, *h*-NTPDase3 и *h*-NTPDase8. Показано, что большинство этих соединений, представленных в работе, являются более эффективными ингибиторами *h*-NPP1, чем *h*-NPP3.

Производные серии 2-бром-7-трифторметил-5*H*-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-*a*]пиримидина, описанные в данной работе, являются мощными, но неселективными ингибиторами обоих изоформ щелочной фосфатазы (*h*-TNAP, *h*-IAP) со значением IC₅₀ в микромолярном диапазоне. Выявлены наиболее перспективные для фармацевтической химии ингибиторы AP: 2-*n*-пропиламино-7-трифторметил-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он и 2-(4-метилфенил)-7-трифторметил-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5-он. Проведение докинга способствовало пониманию возможного типа связывания соединений в активных сайтах фермента.

Три из испытанных производных бензотиазолопиримидин-4-она. - 34d, 32k и 32b, показали многообещающий антипролиферативный потенциал на линии клеток HeLa, с относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов (индекс селективности >3). Анализ гибели клеток подтвердил индукцию апоптоза S-фазы в клетках HeLa.

Для серии синтезированных производных 8-хлоро-3-фторзамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиримидин-4-она изучена взаимосвязь «структура-ингибирующая активность» в отношении моноаминоксидаз А и В. Большинство соединений проявили ингибирующие свойства микромолярных концентрациях к изоформам MAO-A и MAO-B. Данные молекулярного моделирования находятся в хорошем соответствии с результатами теста *in vitro*.

В серии синтезированных производных 2-арил-, 2-амино и 2-фенилэтинил-12*H*-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она были выявлены ингибиторы как моноаминоксидазы А, так и моноаминоксидазы В.

Таким образом, диссертантом проведена большая и разнообразная синтетическая работа по построению и модификации периферии аннелированных гибридных гетероциклических систем. Можно говорить, что сложилось новое направление исследования палладий-катализируемых реакций нуклеофильного замещения в гетероароматических системах. Для каждого типа субстратов и реакций проведен подбор катализатора, лиганда, основания и растворителя. Вместе с тем, необходимо отметить, что обобщение этих данных как в отношении субстратов, так и в отношении типов реакций не проводилось, хотя определенные заключения можно сделать просто при анализе данных таблиц оптимизации подбора условий реакций Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Согонаширы. Более подробное рассмотрение существенно расширило бы имеющиеся представления о подвижности галогенов, связанных с ароматическим или гетероароматическим кольцом полианнелированных гибридных систем в условиях палладий-катализируемых реакций.

Высказанные замечания образом не снижают общего положительного впечатления от работы. Содержание диссертации полностью отражено в статьях, вышедших в международных изданиях. Работа прошла хорошую апробацию на международных конференциях. После ознакомления с авторефератом диссертации считаем, что автором

создано новое научное направление – синтез галогенсодержащих полициклических азот и серосодержащих гибридных систем и функционализация этих молекул с использованием палладий-катализируемых реакций нуклеофильного замещения. Работа выполнена на современном научном уровне и соответствует требованиям ВАК Минобрнауки России, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Сафаров Сайфидин Шахобидинович заслуживает присвоения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Зав. кафедрой органической химии
Санкт-Петербургского государственного
технологического института
(технического университета), проф., д.х.н.
Ст.науч. сотр. кафедры органической химии
Санкт-Петербургского государственного
технологического института
(технического университета), к.х.н.

06 сентября 2022 г.

Почтовый адрес: 190013, С-Петербург, Московский пр. 26

Телефон: 812-4949313

e-mail: mlpetrov@lti-gti.ru

Михаил Львович Петров

Леонид Маркович Певзнер

Подписи Петрова Михаила Львовича,
Певзнера Леонида Марковича
Начальник отдела [Signature]
20.09.22

06.09.22