

«Утверждаю»

Директор Института химии

им. В. И. Никитина НАНТ

д.т.х., профессор

 А. М. Сафаров

«01» марта 2021 года



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Объединенного заседания секции Ученого совета по неорганической, органической, физической и прикладной химии и фармакологии Института химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана от 01.03.2021 г.

Диссертация на тему «Синтез и ингибирующее свойство некоторых производных азот- и серосодержащих гетероциклических систем», представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – органическая химия от 01.02.2021 г.

Выполнена в Институте химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

В период подготовки диссертации соискатель Сафаров Сайфидин Шахобидинович в качестве ведущего научного сотрудника Института химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

В 1989 году окончил химический факультет Таджикского национального университета.

Актуальность тематики

Процесс глобализации, повлёк за собой рост заболеваемости практически по всем нозологическим группам: от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний до психических расстройств и масштабных эпидемий. На этом фоне резко возрасла потребность в новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения для фармакотерапии и химико-лабораторной диагностики различных заболеваний, а также в разработке

оригинальных и усовершенствовании известных синтетических подходов для их получения.

В настоящее время более 90% новых лекарственных препаратов, являются гетероциклическими соединениями, причем изучение механизма действия различных препаратов, в свою очередь, позволяющих выяснять тонкие механизмы конкретных биохимических процессов, что делает связь между органической химией, химией гетероциклов, биоорганической химией и биохимией взаимонаправленной. В последние 10-15 лет методами высокопроизводительного скрининга (HTS) и комбинаторной химии различными исследовательскими группами и фармацевтическими фирмами среди сера- и азотсодержащих гетероциклов были отобраны структуры – лидеры, на основе которых в медицинскую практику был введен ряд новых лекарственных препаратов. Таким образом, химия сера- и азотсодержащих гетероциклических соединений (пиримидинов, синтетические аналоги пуринов, бензимидазолов, бензотиазолов, хиназолов и др.) и их конденсированных систем, стала одной из наиболее динамично развивающихся разделов современной органической и биоорганической химии. Среди большого числа сера и азотсодержащих гетероциклов с различными размерами циклов и числом гетероатомов, тиазоли, имидазоли, пиримидины и их конденсированные производные (бензотиазолы, пурины и др) наиболее распространены в природе и представлены в биомолекулах. Особое значение приобретает их синтетические и конденсированные производные, представляющие структурные аналоги природных соединений с широким спектром биологической активности и рассматривающиеся, как привилегированные структуры в синтезе физиологически активных соединений. Более того, аннелирование различных гетероциклов с другими гетероциклами приводит к поликонденсированным соединениям с планарным строением и уникальным электронным контуром, которые объединяют в одной молекуле структурные мотивы различных фармакофоров, что позволяет ожидать от полициклических соединений новых интересных физикохимических и биологических свойств, не свойственных исходным гетероциклическим системам.

В настоящей работе обобщены систематические исследования по синтезу и предварительному биологическому изучению производных сера- и азотсодержащих гетероциклов, на основе тиадиазола, тиазола, имидазола, пиримидина, индола, а также их би-, три-, и тетрациклических производных сера- и азотсодержащих гетероциклических соединений и их функционализация, являющаяся уместной и её **актуальность** не вызывает сомнений.

**Личное участие автора в получении научных результатов,
изложенных в диссертации**

Личное участие Сафарова Сайфидина Шахобидиновича состояло в постановке темы исследования; формулировке целей и задач исследований,

решении поставленных задач путем проведения экспериментальных исследований, обработке, анализе, и обобщении полученных результатов и их публикации, а так же формулировке научных положений и выводов работы.

Степень научной новизны результатов

1. Синтезированы 173 ранее неизвестных производных 1,3,4-тиадиазолов, 5 и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, бинзо[4,5]тиазоло[1,2-а]пиримидинов, бензотиазоло [3,2-б]хиназолини и 2-этил-5-(замещённых)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-б]индоллов.
2. Разработана стратегия синтеза 2-*R*-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-б]пиримидин, (где *R*= Br, H, C₂H₅S) исходя из 2-*R*-5-бром-1,3,4-тиадиазола с diketеном с последующей циклизацией для образования 2-*R*-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-б]пиримидина. Разработаны методы синтеза 2-амино, 2-тио, 2-сульфонилпроизводное-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-б]пиримидина. Замещение хлора и брома может протекать по углероду 6-С, при его взаимодействии с NBC, NCS. 2-Бром-6-хлор-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-оном при аминировании диметиламинов показала хемиоселективность с образованием 2-диметиламино-6-хлор-5-метил-7Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-7-онов.
3. Разработана новая стратегия стандартного блока для синтеза 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов с использованием реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Эти условия реакции позволяют получать целевые продукты с очень хорошими выходами - три разных производных тиадиазолпиримидина: 2- бром -7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он, 2- бром -6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. 2-бром-7-трифторметил – 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина. 2-Бром-7-трифторметил – 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина были вовлечены в реакции S_NAr и были получены соответствующие амины с очень хорошими выходами.
4. Изучена функционализация легко доступных 8-хлор-2-метил бензотиазоло[3,2-а] пиримидин-4-она и 8-хлоро- 3-фторзамещенные- 2-метил- бензо[4,5]тиазоло[3,2-]пиримидин-4-она с применением палладий каталитической реакции кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногоширы. Все реакции были полностью оптимизированы и привели к соответствующим продуктам, с хорошим и превосходными

выходами. Эти реакции позволяют синтез множества производных бензотиазолопиримидин-4-онов.

5. Экстенсивно изучено применение палладий каталитической реакции Сузуки-Мияуры, легко доступного 2-бромзамещенного 12Н-бензо [4,5] тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она. При оптимизированных условиях реакция 2-бromo- 12Н-бензо [4,5] тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она показал широкую функциональную терпимость группы, и возможность получить соответствующие продукты кросс-сочетания от умеренного до высокого выхода.
6. Был изучен синтез 2-амино- и 2-алкинилпроизводных-12Н-бензо [4,5] тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов с применением палладиевого катализатора в условиях реакции Бухвальд-Хартвига и Соногоширы.
7. Впервые были синтезированы 5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолы с применением палладий каталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвига как заключительный шаг циклизации. При оптимизации условий реакции, все продукты реакции были получены с хорошим и очень хорошими выходами. Из-за разнообразных биологических свойств производных имидазотиадиазолов эти новые гетероциклические структуры будут находить потенциальное применение в медицинской химии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, оформленных в диссертации

Диссертационная работа Сафарова Сайфидина Шахобидиновича выполнена на высоком экспериментальном и теоретическом уровне. Основные выводы и положения диссертации достаточно обоснованы обширным экспериментальным материалом. Интерпретация полученных результатов даётся в соответствии с современными представлениями органической химии.

Диссертационная работа Сафарова С. Ш. «**Синтез и ингибирующие свойства некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем**» вносит весомый вклад в развитие органической химии и посвящена решению задач, представляющий несомненный научный и практический интерес. Предложенное Сафаровым С. Ш. новое научное направление в химии азот- и серосодержащих гетероциклических систем, открывает широкие возможности для получения разнообразных фармакологически активных структур на основе 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов,

бинзо[4,5]тиазоло[1,2-а]пиримидинов, бензотиазоло [3,2-
b]хиназолинонов.

Разработанные методы по синтезу, найденные новые биологические свойства и результаты изучения молекулярного моделирования полученных соединений могут быть использованы для научных исследований в лабораториях ТГНУ, ТГПУ им. С. Айни, ТМУ им. Авиценны и в других институтах Республики Таджикистан и за рубежом.

Теоритическое и практическое значение работы

Все соединения ряда 2-замещённых-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она и 2-замещённых-6-фтор-7-метил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она были селективными ингибиторами h-NPPs и с небольшим эффектом на h-NTPDase1, h-NTPDase2, h-NTPDase3 и h-NTPDase8. Кроме того, полученные результаты подтвердили, что большинство соединений представленных здесь, являются более эффективными ингибиторами h-NPP1, чем h-NPP3. Поэтому эти соединения проявляют более селективный потенциал ингибирования против h-NPP1. Результаты исследований, представляют большой интерес для дальнейшего их применения в медицинской химии.

Почти все производные серии 2-бром-7-трифторметил – 5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина, составляющие библиотеку, были мощными, но неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) со значением IC₅₀ в микро молярном диапазоне. Эти новые ингибиторы AP могут далее использоваться в качестве ведущих соединений в фармацевтической химии. Особенно 2-н-пропиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она и 2-(4-метилфенил)- 7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она показали обнадеживающую активность для дальнейших исследований. Изучение стыковки (докинга) позволили установить понимание возможного отношения режима связывания на активных сайтах фермента.

Три из испытанных производных 8-хлор-2-метил бензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она, а именно 8-(4-метокси)фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, 8-(2-метокси-5-фторфенил)-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он и 8-(4-толил)- 2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он, показали многообещающий антипролиферативный потенциал против линии клеток HeLa, с

относительно меньшим ингибированием нормальных фибробластов (отборный индекс > 3). Анализ некроза клеток подтверждал индукцию апоптоза S-фазы в клетках HeLa.

Синтезированные производные серии 8-хлоро- 3-фторозамещенные-2- метил- бензо[4,5]тиазоло[3,2-]пиримидин-4-она, были оценены для их отношения активности структуры к моноаминоксидазам А и В. Большинство соединений проявили ингибирование в более низких микромолярных концентрациях и показали обнадеживающие ингибирование к изозимам МАО-А и МАО-В. Результаты *in vitro* теста были оправданы с выполненным исследованием молекулярным моделированием для ингибирования моноаминоксидазы А и В. Поэтому эти соединения могли бы быть многообещающей отправной точкой, для определения полезных зацепок для разработки новых ингибиторов МАО-В.

Синтезированные производные серии 2-арилзамещенного-12Н-бензо [4,5] тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она были протестированы на ингибирующую активность против моноаминоксидазы А и В. Некоторые производные показали селективную активность против МАО А, в то время как некоторые другие, были активны против МАО В. Молекулярные докинги, были выполнены, чтобы получить дальнейшее понимание режима стыкования селективных ингибиторов.

Исследование *in vitro* и *in silico* производных 2-амино - и 2-алкинилпроизводных - 12Н-бензо [4,5] тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов приводят к выводу, что большая часть синтезированных производных проявляет, многообещающий ингибирующий потенциал против моноаминоксидаз А и В.

Разработанные методы по синтезу, найденные новые биологических свойств и изучение молекулярного моделирования полученных соединений могут быть использованы для научных исследований в лабораториях ТГНУ, ТГПУ им. С. Айни, ТМУ им. Авиценны и в других институтах в Республики Таджикистан и за рубежом.

Решение о рекомендации диссертации к защите

Диссертационная работа Сафарова Сайфидина Шахобидиновича

представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия, отвечает требованию,

изложенным в п.7, ч.2 «Положения о присуждении ученой степеней» ВАКа Минобрнауки РФ. На основании выполненных исследований решены важные задачи представляющие несомненный научный и практический интерес, которые вносят весомый вклад в развитие органической химии. На основе достоверных экспериментальных результатов предложены каталитические и некаталитические методы синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазолов, 5 и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, бинзо[4,5]тиазоло[1,2-а]пиримидинов, бензотиазоло [3,2-б]хиназолини и 2-этил-5-(замещённых)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-б]индолов а также изучены ингибирующие свойства большинства из них и предложена для дальнейшего исследования в медицинской химии.

В процессе выполнения диссертационной работы Сафаров Сайфидин Шахобидинович проявил себя исследователем, способным решать научные и прикладные задачи на современном теоритическом и практическом уровне.

Учитывая вышеизложенное, секция Ученого Совета по неорганической, органической, физической и прикладной химии и фармакологии Института химии им. В. И. Никитина НАНТ рекомендует диссертационную работу Сафарова Сайфидина Шахобидиновича, выполненную на тему **«Синтез и ингибирующее свойство некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем»** к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия на диссертационном совете Д.047.003.03 при Институте химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

Председатель заседания,

д.т.н., профессор



Сафаров А. М.

Секретарь заседания

д.х.н., профессор



Абулхаев В. Дж.