

СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.192.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки

Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова

Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН)

г. Новосибирск

7 октября 2022 г.

ЗАЩИТА ДИССЕРТАЦИИ

заведующим лабораторией обогащения руд ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина» Национальной Академии Наук Таджикистана (г. Душанбе), кандидата химических наук Сафарова Сайфидина Шахобидиновича на тему: «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO», представленной на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – органическая химия.

Официальные оппоненты:

Бандаев Сирожидин Гадоевич, доктор химических наук, проф., профессор кафедры органической и биологической химии, Таджикский государственный педагогический университет имени Садриддина Айни, г. Душанбе;

Бабаев Евгений Вениаминович, доктор химических наук, проф., профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ, ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва;

Розенцвейг Игорь Борисович, доктор химических наук, доцент, заместитель директора, зав. лабораторией галогенорганических соединений, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, г. Иркутск.

Ведущая организация: Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино (кафедра биоорганической и физколлоидной химии), г. Душанбе.

На заседании присутствовали 17 членов диссертационного совета из 21, в том числе:

1. Волчо Константин Петрович	д.х.н., проф. РАН, Председатель	02.00.03
2. Тихонов Алексей Яковлевич	д.х.н., Зам. председателя	02.00.03
3. Лузина Ольга Анатольевна	д.х.н., Учёный секретарь	02.00.03
4. Багрянская Елена Григорьевна	д.ф.-м.н., Член совета	01.04.17
5. Бардин Вадим Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.08
6. Бородкин Геннадий Иванович	д.х.н., Член совета	02.00.03
7. Зибарев Андрей Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
8. Карпов Виктор Михайлович	д.х.н., Член совета	02.00.03
9. Колтунов Константин Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
10. Макаров Александр Юрьевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
11. Малыхин Евгений Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
12. Меженкова Татьяна Владимировна	д.х.н., Член совета	02.00.03
13. Платонов Вячеслав Евдокимович	д.х.н., Член совета	02.00.03
14. Ткачев Алексей Васильевич	д.х.н., Член совета	02.00.03
15. Харитонов Юрий Викторович	д.х.н., Член совета	02.00.03
16. Шульц Эльвира Эдуардовна	д.х.н., Член совета	02.00.03
17. Яровая Ольга Ивановна	д.х.н., Член совета	02.00.03

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Дорогие коллеги! Кворум у нас есть, и мы можем приступить к работе.

Сегодня у нас на повестке заседания защита двух диссертаций, и первая - на соискание учёной степени доктора химических наук будет представлена Сафаровым Сайфидином Шахобидиновичом. Ольга Анатольевна, Вам слово!

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Доброе утро! Я познакомлю вас со списком документов, которые имеются в деле соискателя.

Заявление в диссертационный совет подано 26 апреля 2022 года. В деле имеется копия диплома кандидата наук, список научных трудов, заключение организации, в которой была выполнена диссертация (ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина» Национальной Академии Наук Таджикистана (г. Душанбе), отзыв ведущей организации (Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, г. Душанбе), три отзыва оппонентов, три отзыва на автореферат, и проект заключения диссертационного совета. Все необходимые документы для защиты имеются, и можно приступать к защите. Пожалуйста, Сайфидин Шахобидинович!

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Уважаемый председатель! Уважаемые члены диссертационного совета, коллеги и гости!

Вашему вниманию представляется диссертационная работа на тему: «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO»,

Процесс глобализации вызвал рост заболеваемости населения Земли практически по всем нозологическим группам: от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний до психических расстройств и масштабных эпидемий. На этом фоне резко возрастает потребность в новых эффективных, избирательно действующих и малотоксичных лекарственных препаратах природного и синтетического происхождения. В настоящее время более 90% новых лекарственных препаратов являются гетероциклическими соединениями, в основном на основе тиазолов, имидазолов, пуринов и т.д., которые являются S- и N-содержащими соединениями и доминируют среди всех производных гетероциклов.

На этом слайде приведена небольшая историческая справка о развитии химии гетероциклических соединений: открытие пурина и пиримидина в составе нуклеотидов и нуклеозидов, открытие аллоксана, фурфурола, индиго. Собственно говоря, эти соединения привели к открытию целых отраслей производства и науки и к открытию журнала под названием «Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids».

Сегодня гетероциклические соединения с широким спектром биологической активности применяются в медицине: антитела к ВИЧ, антибиотики, противоопухолевые противовирусные, антигельметики, гербициды.

В настоящей работе проведены систематические исследования по синтезу, функционализации и предварительному изучению биологической активности производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на основе тиадиазола, тиазола, имидазола, пиримидина, а также их би-, три-, и тетрациклических производных на тему: «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO».

На этом слайде я привел производные 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, которые были одобрены как кандидаты в лекарственные препараты в качестве ингибиторов пролиферации раковых клеток с очень высоким индексом ингибирования (до 99%).

Здесь приведены те гетероциклические системы, с которыми мы работали, а также я привел здесь работы тех коллег, которые до нас работали и нашли ту или иную биологическую активность. Несмотря на разнообразие синтезированных производных, имеется всё ещё потребность к синтезу и изучению биологической активности этих соединений. На этом фоне мы начали наши исследования.

Целью работы является: поиск, разработка эффективных и универсальных методов синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола, 5- и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, фенилимидазо[2,1-б]-[1,3,4]-тиадиазола, бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидина, бензотиазоло[3,2-б]хиназолина и 2-этил-5-(замещенного)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-б]индола, а также поиск новых биологически активных веществ в ряду их производных. В соответствии с этой целью в настоящей диссертационной работе были поставлены следующие задачи:

- проведение предварительного молекулярного докинга отдельных структур с ферментами для прогнозирования наиболее выгодных для образования устойчивого комплекса ориентаций и положений синтезируемой молекулы по отношению к ферменту (мишени);
- разработка новых и оптимизация известных синтетических методов получения малоизученных тиадиазоловых, имидазоловых, пиримидиновых и других гетероциклических скаффолдов;
- адаптация известных и разработка принципиально новых и удобных методов синтеза производных би-, три- и тетрагетероциклов, объединяющих в структуре комбинации различных пяти- и шестичленных гетероциклических систем с атомами O, S, N;
- изучение биологических свойств синтезированных соединений профессором Джамшedom Икбалом (J. Iqbal, Centre for Advanced Drug Research, COMSATS Institute of Information Technology, Abbottabad, Pakistan) и установление связей между их строением и биологической активностью с целью получения новых активных препаратов биомедицинского применения;
- систематизация и обобщение результатов проведенных исследований, выяснение границ применимости обнаруженных новых синтетических подходов, создание научно-практических основ для выявления перспективных направлений в области синтеза и биологического изучения

новых полициклических гетероциклических соединений потенциального медицинского применения.

Синтез 2-R-5-метил-5-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидина

Исходное соединение 2-R-5-амино-1,3,4-тиадиазол и дикетен для синтеза 2-R-5-метил-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин-7-она - коммерчески доступны. Из соединений 1 и 2 образуется 3, дальнейшая обработка 3 в среде серной кислоты приводила к получению 4, где, R = Br, H, C₂H₅S.

В дальнейшем это соединение (2-бром-5-метил-5-оксо-7H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин) было вовлечено в реакцию аминирования, нуклеофильного замещения различными аминами. Реакция проводилась в основном водно-спиртовом растворе и сработала с различными аминами: аммиаком, первичными аминами, вторичными, ароматическими, гетероциклическими аминами.

Атом водорода в положении 6 в гетеробикалах 4a,c замещается атомами хлора или брома действием NSC или NBC, приводя к соединениям 9a,b. 2-Бром-6-хлор-замещённое соединение 9a реагирует с диметиламином хемоселективно по 2-ому положению и приводит к образованию продукта 10.

В дальнейшем мы провели несколько экспериментов по введению в структуру меркапто-групп. Надо учитывать, что ароматические и гетероциклические соединения (тиолы), можно вводить с заменой брома, а для алифатических надо, чтобы оно существовало в исходном аминотиазоле. В дальнейшем мы изучали реакцию 4a с S/N-нуклеофилом, 2-меркапто-4,5-дигидро-1,3-тиазолом. Соединение 15b существует полностью в тионовой форме, при депротонировании оно образовалось наверняка через промежуточное соединение 18. Тот факт, что реакция протекает через эту стадию, когда соединение было вовлечено в реакцию, нам неизвестен, и поэтому там мы ставили просто вопросительный знак. Реакция может проходить напрямую через азот.

Структурное отнесение всех синтезированных соединений были осуществлено по данным спектров ЯМР ¹H и ¹³C, включая двумерные (2D, HMBC) и регистрацию гетеро-ядерного эффекта Оверхаузера (NOE), который Вы видите на рисунке а).

Синтез и биологические свойства 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидинов

Избыточная экспрессия активности пирофосфатазы нуклеотида (NPPs) связана с хондрокальцинозом, остеоартритом, диабетом 2 типа, нейродегенеративными заболеваниями, аллергиями и метастазированием рака. Потенциал ингибиторов NPPs как терапевтических агентов и недостаточность данных о взаимосвязи активности со структурой ингибиторов вдохновили нас разработать новые ингибиторы NPPs. А именно, исходя из 2-бromo-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазолпиримидина и его 6-фторзамещенного производного.

Исходные соединения были доступны, синтезированы из 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола и производного ацетоуксусного эфира, где R = H и F, при нагревании в среде полифосфорной кислоты, которое приводило к соединениям 22a,b.

В дальнейшем, эти соединения были вовлечены в катализируемые реакции кросс-сочетания Сузуки. Этим условиям с первого раза оказалось достаточно, чтобы получить целевой продукт. Особой оптимизации здесь не требовалось, поскольку бром в положении 2 является очень реакционноспособным, и, как видите, здесь все полученные производные были получены с хорошими и очень хорошими выходами. В этом контексте хорошо сработали арилбороновые кислоты, содержавшие и электронодонорные, и электроноакцепторные заместители, но арилбороновые кислоты с электроноакцепторными заместителями дали немного меньше продукта кросс-сочетания по сравнению с кислотами с электронодонорными заместителями.

В дальнейшем это соединение (6-фторсодержащий-2-бромо-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазолпиримидин) было вовлечено в реакцию кросс-сочетания Сузуки, и, как видите, фтор в положении 6 особо не повлиял, и продукты кросс-сочетания были получены с хорошими и очень хорошими выходами. К умеренным выходам продуктов привели арилбороновые кислоты, имеющие электроноакцепторные заместители. Также небольшое значение имели стерические эффекты. Как видите, выход *орто*-замещенных продуктов немного ниже по сравнению с выходами их *пара*-замещенных аналогов.

Механизм реакции, в соответствии с одной из схем Сузуки, состоит из трех основных стадий: окислительное присоединение, трансметаллирование и восстановительное элиминирование с образованием целевого продукта и регенерацией катализатора.

Далее, все соединения были протестированы на их способность ингибирования по отношению к нуклеозид трифосфат дифосфогидролазам, NPP1 и NPP3. Как видите, все соединения показали хорошую биологическую активность по сравнению с контрольным соединением Сурамино.

Здесь я привел некоторые соединения, которые показали очень высокий ингибирующий потенциал. Фторсодержащее показало $IC_{50} 0.31 \pm 0.01 \mu M$. Этот показатель в 28 раз выше, чем тот показатель, который показал Сурамин, стандартное соединение.

Здесь закономерности, что мы видим:

- электроно-акцепторные заместители повышают ингибирующий потенциал к NPPs;
- фтор в гетеробиклике снижает ингибирующий потенциал к NPPs;
- дизамещение фенильного кольца электронодонорными заместителями повышает ингибирующий потенциал к NPPs.

Также было выполнено молекулярное моделирование. *In vitro* тест и молекулярное моделирование полностью соответствовали.

Синтез и ингибирующие свойства 7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов

Соединение 26 было синтезировано исходя из коммерчески доступных 5-бромзамещенных 2-амино-1,3,4-тиадиазола (1) и трифторметилацетоуксусного эфира (25) в среде полифосфорной кислоты. В дальнейшем соединение 26 было вовлечено в реакцию нуклеофильного замещения с различными алифатическими и ароматическими аминами. Здесь приведены производные, которые были получены. Все соединения, можно сказать, дали хорошие и очень хорошие выходы за исключением соединения с *орто*-заместителями. Наиболее высокий выход продукта был получен в реакции с анилином, а другие соединения дали тоже хорошие выходы.

Дальше это соединение было вовлечено в палладий-катализируемую реакцию Сузуки. Как видите, все соединения были получены с хорошими и очень хорошими выходами, и даже бифенил с 70% выходом.

В дальнейшем синтезированные соединения были вовлечены в *in vitro* тест против h-TNAP и h-IAP. Все соединения показали очень хорошие результаты и превысили кратно показатели контрольных соединений - левомизола и фенилаланина.

В дальнейшем эти соединения показали, можно сказать, очень обнадеживающую активность. Из теста по биологической активности можно сделать такой вывод: что, хотя они превосходили свои аналоги, они не дали селективности по отношению к h-TNAP и h-IAP. Результаты выполненного молекулярного докинга и *in vitro* теста полностью совпадают. Результаты докинга приведены в приложении к диссертации.

Синтез и биологические свойства 8-замещенных-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов и его 3-фторзамещенного производного.

Соединение 31 было синтезировано в среде полифосфорной кислоты присоединением 2-амино-6-хлорбензотиазола к ацетоуксусному эфиру по адаптированным методикам и с высоким выходом. Далее 31 было вовлечено в реакцию кросс-сочетания Сузуки. Как видите (показано оптимизация), в трех случаях не было получено продукта кросс-сочетания. В трех случаях выход реакции был только умеренным.

Благодаря сочетанию $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, XPhos, Na_2CO_3 , диоксан/ H_2O , был получен продукт кросс-сочетания с максимальным выходом 85%. Далее было осуществлено оптимизирование для изучения применимости в реакции различных арилбороновых кислот. Оказалось, что эти условия пригодны для арилбороновых кислот, имеющих донорные и акцепторные заместители, а также для арилбороновых кислот, содержащих формильную и сложноэфирную группы. Также в эту реакцию было вовлечено фторзамещенное производное, которое было получено аналогичным методом. Для оптимизации мы выбрали несколько условий, в некоторых случаях вообще не было получено продукта. Благодаря сочетанию $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$, XPhos, K_3PO_4 и диоксан:вода продукт кросс-сочетания был получен с выходом 82%. В дальнейшем была изучена применимость этой реакции

к различным арилбороновым кислотам с донорными и акцепторными заместителями. Все продукты были получены с хорошими и очень хорошими выходами (кросс-сочетания).

В дальнейшем была изучена реакция Бухвальда-Хартдвиг для субстрата 31. При оптимизации, как видите, в 5-и случаях не был получен продукт кросс-сочетания. Благодаря сочетанию катализатора $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, XPhos, NaOtBu и толуола, целевой продукт был получен с выходом 85%. Надо отметить, что в отсутствие катализатора и лиганда реакция замещения не проходила. Далее естественно мы изучили применимость этой реакции с различными аминами, и все продукты были получены с хорошими и очень хорошими выходами.

Механизм реакции заключается в координации, образовании Pd-N-связи, восстановительном элиминировании с Pd^0 -катализатора и образовании продукта кросс-сочетания.

В дальнейшем также была изучено 6-фторзамещенное соединение 31b (в условиях реакции Бухвальда-Хартдвиг имеется в виду). Предыдущие условия (при оптимизации) для не фторированного бензотиазолопиримидина не привели к желанным результатам, выход составил только 10%, в двух случаях продукт кросс-сочетания не получили и, благодаря сочетанию $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$, XPhos, K_2CO_3 в диоксане, продукт кросс-сочетания был получен с выходом 81%.

В дальнейшем изучили применение этой реакции к различным ариламином, и все вещества были получены с хорошими и очень хорошими выходами.

В дальнейшем соединение 31 было вовлечено в палладий-катализируемую реакцию кросс-сочетания Соногаширы. Как вы видите, во многих случаях не были получены продукты кросс-сочетания. Благодаря сочетанию $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$, XPhos, K_2CO_3 в ДМФА получен продукт кросс-сочетания с выходом 81%. В дальнейшем изучена применимость этих условий к различным фенилацетиленам. Как вы видите, выходы продуктов - от умеренных до хороших. Механизм реакции проходит согласно общепринятой схеме Соногаширы и состоит из цикла А ($\text{Pd}(0)$) и цикла Б ($\text{Pd}(\text{II})$). Фенилацетилен активируется в цикле Б ($\text{Pd}(\text{II})$), а гетарилгалогенид активируется в цикле А ($\text{Pd}(0)$). Обе разновидности встречаются в стадии трансметаллирования с образованием комплекса С и дальнейшим элиминированием и регенерацией катализатора.

Все производные бензотиазолопиримидина были вовлечены в тест по ингибированию роста раковых клеток шейки матки. Полученные данные приведены на этом слайде. Данные по цитотоксичным эффектам на нормальных клетках почки детёныша хомяка приведены в процентах, а эти - в микромолях. На этом слайде приведено изучение 3D-структуры вируса папилломы Е2 и нашего активного ингибитора. Три из синтезированных производных показали хорошие результаты с 70% ингибированием против роста клеток HeLa, и меньше чем 30% против нормальных клеток. Здесь приведены структуры этих соединений и их ингибирование в процентах.

Биологические свойства 8-замещенных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов.

Эти соединения были вовлечены в тест ингибирования против двух изозимов МАО А и МАО В. Результаты приведены в таблице. Здесь показано, что фторзамещённые показали более высокие показатели ингибирования по отношению к незамещённым. Данные здесь приведены в микромолях.

В дальнейшем мы изучили синтез и биологические свойства 2-арил-2-алкинил- и 2-аминозамещённых 12Н-бензотиазоло[3,2-*b*]хиназолин-12-онов. Синтез естественно был проведен по проверенной схеме, исходя из 2-хлоробензотиадиазола (38) и 3-бром-5-антраниловой кислоты (39) в присутствии йодида калия при температуре 150°C. Далее эта структура была вовлечена в катализируемую реакцию Сузуки. Для оптимизации мы проверили пять условий реакции, в двух продукт кросс-сочетания дал умеренный выход, а при сочетании палладия Pd(PPh₃)₄, XPhos, Na₂CO₃ и диоксан:вода выход составил 85%. В дальнейшем мы изучили применимость этой разработанной методики и, как вы видите, все продукты кросс-сочетания были получены с выходами от умеренных до хороших. В этом контексте очень хорошо сработали арилбороновые кислоты, имеющие и донорные, и акцепторные заместители, а также здесь повлияли стерические эффекты: кислоты с заместителями, которые находились в *пара*-положении дали более высокий выход, чем кислоты с *орто*-замещёнными. Все эти соединения были вовлечены в тест ингибирования против МАО А и МАО В. Результаты приведены на таблице. И некоторые представители этого класса приведены здесь с потенциалом ингибирования в микромолях.

В дальнейшем субстрат 40 был вовлечен в реакцию Бухвальда-Хартвига, результаты оптимизированных реакций приведены на этом слайде. В двух случаях выход составил 0%, в двух случаях - 40 и 57 %, и, благодаря сочетанию Pd₂(dba)₃, XPhos, NaOtBu и растворителя толуола, продукт был получен с выходом 86%. Далее естественно мы изучили применимость этой реакции к различным аминам, и выход оказался очень высоким. В основном, здесь хорошо сработали алифатические амины, а также менее нуклеофильный пентафторанилин, что привело к выходу продукта кросс-сочетания 84%.

В дальнейшем мы изучили вовлечение субстрата 40 в реакции Соногаширы. Естественно, как вы видите, во многих случаях не были получены продукты кросс-сочетания, и мы нашли, что применение Pd(OAc)₂ и XPhos является лучшими каталитическими условиями для проведения этой реакции. Также мы поняли, что для получения высокого выхода продукта кросс-сочетания необходимо дополнительное каталитическое количество CuI и основания Et₃N в ДМФА. В этом случае выход целевого продукта составил 78%. И в дальнейшем мы изучили применимость этой реакции к различным фенилацетиленам и, как вы видите, выход целевых продуктов составляет от 45 до 78%. В этом контексте хорошо сработали фенилацетилены, имеющие донорные и акцепторные заместители. Далее мы изучили ингибирующий потенциал amino- и фенилацетиленпроизводных в отношении МАО А и МАО В. Надо отметить, что эти соединения оказались более активными по сравнению с предыдущей группы бензотиазолопиримидинов,

кратно больше оказались по активности, и избирательность здесь была лучше, чем в предыдущих случаях.

Бензотиазолохиназолины были вовлечены в тест ингибирования по отношению к МАО А и МАО В. Имеющие формильную группу проявляют ингибирование к МАО А и МАО В. Надо отметить, что при замене формильной группы на сложноэфирную ингибирующий потенциал снижается на 14% к МАО А и на 21% к МАО В соответственно. Имеющий фтор в *пара*-положении является селективным ингибитором МАО А, бифенил показал селективность к МАО В.

Слева направо на картинке повышается ингибирующий потенциал, а также слева направо снижается ингибирующий потенциал. Электроноакцепторные группы проявляют ингибирующий потенциал в отношении МАО А, а это соединение обладает двойным ингибированием.

В дальнейшем мы изучили синтез 2-этил-5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*b*]индолов.

Исходные соединения 3-амино-5-арил-1,3,4-тиадиазол и 2,2'-дибромацетофенон были доступными и при их вовлечении в реакцию было получено соединение 45. Дальнейшее бромирование молекулярным бромом в среде уксусной кислоты приводило к соединению 46. Соединение 46 было вовлечено в двойную реакцию кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига с образованием соединения 47а. Было выбрано несколько каталитических условий, в 3-х случаях не было получено продукта кросс-сочетания. Благодаря сочетанию Pd_2dba_3 и Xantphos целевой продукт был получен с выходом 84%. Замена катализатора на $\text{Pd}(\text{PP}_3)_4$, как источник $\text{Pd}(0)$, привела к тому, что выход продукта кросс-сочетания составил только 42%. Естественно была изучена применимость этой реакции, все производные были получены с хорошими и очень хорошими выходами, и даже анилин, имеющий заместитель тиометил, дал самый низкий выход 61%. Самый высокий выход был получен для соединения, имеющего *пара*-метильный заместитель в анилине.

Заключение. Полученные результаты вносят существенный вклад в химию производных S-, N-содержащих гетероциклических систем, обладающих широким спектром практического применения.

Показано, что реакция 2-R-5-бром-1,3,4-тиадиазола 1а-с с дикетеном 2 приводит к образованию N-(5-R-1,3,4-тиадиазол-2-ил)-ацетоацетамида 3а-с, который при циклизации образует 2-R-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин 4а-с, где R = Br, H, $\text{C}_2\text{H}_5\text{S}$. Первичные и вторичные амины, а также ароматические и гетероциклические тиолы замещают бром в положении 2 и образуют соответствующие амины и тиолы. Замещение хлора и брома может протекать по углероду 6-С 4а,с, при его взаимодействии с NBC, NCS (9а-с). Аминирование соединения 9b диметиламином протекало хемоселективно с образованием соединения 10. Окисление соединения 4с мета-хлорнадбензойной кислотой приводит к селективному образованию сульфона - соединения 12.

Разработана новая стратегия конструирования стандартного блока для синтеза 2-арилзамещенных тиадиазолпиримидинов с использованием реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры. Подобранные условия реакции позволяют получить целевые продукты - тиадиазолпиримидины с очень хорошими выходами. Все синтезированные в работе соединения являются селективными ингибиторами h-NPPs, проявляя существенно меньший ингибирующий эффект в отношении h-NTPDase1, h-NTPDase2, h-NTPDase3 и h-NTPDase8. Показано, что большинство соединений, представленных в работе, являются более эффективными ингибиторами h-NPP1, чем h-NPP3.

Показано, что 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин может быть использован в качестве стартовой молекулы в реакции SNAr и реакции Сузуки-Мияуры, и дальнейшая модификация полученных продуктов приводит к соответствующим 2-замещенными-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Почти все производные серии 2-бром-7-трифторметил-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина, описанные в данной работе, являются мощными, но неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) со значением IC50 в микромолярном диапазоне. Выявлены наиболее перспективные для фармацевтической химии ингибиторы AP: 2-н-пропиламино-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он и 2-(4-метилфенил)-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он. Проведение докинга способствовало пониманию возможного типа связывания соединений в активных сайтах фермента.

Предложена функционализация легко доступных 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов с применением палладий-каталитических реакций кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы. Эти реакции позволяют синтезировать разнообразные производные бензотиазолопиримидин-4-она. Три из испытанных производных - 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.

Предложены различные палладий-каталитические реакции кросс-сочетаний (Сузуки-Мияуры, Соногаширы и Бухвальд-Хартвига) арилов, аминов и фенилацетиленов с 8-хлоро-3-фторозамещенными-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-оном. Все реакции были полностью оптимизированы и привели к соответствующим продуктам с хорошими и выходами. Для серии синтезированных производных 8-хлоро-3-фторозамещенных-2-метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она изучена взаимосвязь «структура-ингибирующая активность» в отношении моноаминоксидаз А и В. Большинство соединений проявили ингибирующие свойства в низких микромолярных концентрациях к изозимам MAO-A и MAO-B. Результаты *in vitro* теста были подтверждены данными молекулярного моделирования.

Широко изучена возможность применения палладий-катализируемой реакции Сузуки-Мияуры для синтеза 2-бромзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она 40. При

оптимизированных условиях реакция соединения 40 показала широкую функциональную толерантность группы, в результате были получены соответствующие продукты кросс-сочетания с выходами от умеренных до высоких. В серии синтезированных производных 2-арилзамещенного-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-она были выявлены селективные ингибиторы как моноаминоксидазы А, так и моноаминоксидазы В.

Разработаны методики синтеза 2-амино- и 2-алкинилпроизводных-12-бромзамещенных-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов с применением палладиевых катализаторов в условиях реакции Бухвальд-Хартвига и Соногаширы. Исследования *in vitro* и *in silico* полученных производных также выявили потенциал 2-амино- и 2-алкинилпроизводных-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-*b*]хиназолин-12-онов в качестве ингибиторов моноаминоксидаз А и В.

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 заключительного шага циклизации. При оптимизации условий реакции все продукты реакции были получены с хорошими и очень хорошими выходами.

Спасибо за внимание! Пожалуйста, если есть вопросы!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо, Сайфидин Шахобидинович. Вопросы, пожалуйста.

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

На каком-то слайде Вы показывали спектры ядерно-магнитного резонанса. Верните, пожалуйста!

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Если не возражаете, я его увеличу.

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Да. Вы сказали, что структуру установили с помощью гетероядерного эффекта Оверхаузера, я не ослышался?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Нет, Вы не ослышались. Я сказал: включая регистрацию гетероядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Конечно, поясните, пожалуйста, как гетероядерный эффект Оверхаузера позволяет, полагает установить структуру синтезированных веществ? Вы сможете показать структуру? А то название есть, но ...

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Она на другом слайде. Спасибо за вопрос. Нет, Вы не ослышались. Я сказал: структурные разъяснение синтезированных соединений были подтверждены/доказаны спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , двумерными корреляциями (2D, HMBС), а также регистрацией гетероядерного эффекта Оверхаузера (NOE).

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Спасибо! Это я всё помню. Скажите, пожалуйста, вот в этой структуре покажите, пожалуйста, как с помощью гетероядерного эффекта Оверхаузера получить какую-то информацию о структуре?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Спасибо еще раз. Ну, как Вы видите здесь вот этот сигнал C-7 и активацией его, по всей вероятности, это является. Вот здесь как мы посчитали 4 квартета вот в этой структуре, которые, можно сказать, дают очень низкие сигналы. Поэтому мы предварительно...

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Извините, 4 синглета Вы хотели сказать?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Но на английском это будет квартет, который не имеет протона, на русском - я не знаю.

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Четвертичный углерод?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Да, да! Ну, вот эти 4, при облучении протона H-C-6, сигнал C-7 активируется на время, вот это мы фиксировали и благодаря эффекту Оверхаузера мы нашли, что именно это является сигналом C-7. Вот на снимке а), вот это дало нам немного подсказку.

член диссертационного совета – д.х.н., проф. Ткачев Алексей Васильевич

Хорошо я понял, спасибо!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Спасибо, еще вопросы, пожалуйста!

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

У меня к Вам вопрос. Я не запомнил, к сожалению, номер слайда, речь идет о реакции Бухвальда.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Вот этот?

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Ага. Значит, смотрите. Вы сказали, что Вы эту реакцию проводили в условиях, когда Вы сделали аналогичную реакцию Бухвальда с соединениями, не содержащими атома фтора?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

У Вас там были хорошие выходы. А когда был фтор, и Вы провели реакцию в тех условиях, у Вас выход упал до 10%?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вы не пытались искать условия для увеличения выхода? Вы сможете объяснить, как вот этот атом фтора мог повлиять на снижение выхода?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Но, если честно сказать, вот этот хлор или фтор он, по-моему, мог быть реакционноспособным. Но, наверное, как-то смог выступить бы в качестве потенциального центра в реакции кросс-сочетания, можно сказать, нуклеофильного замещения. Но, однако, как Вы видите, селективность больше в сторону хлора.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

В сторону хлора! А в сторону фтора Вы не проверяли?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

В сторону фтора мы продукт кросс-сочетания не получили, и целевым продуктом нашим был в сторону хлора. Поэтому, наверное, это какое-то влияние имеет в реакции нуклеофильного замещения, поэтому там, где фтор, выход падает.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Вы не рассмотрели вопрос влияния атома фтора, индукционного и резонансного?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Нет, это мы не рассмотрели. У нас была задача: синтез этого соединения и изучение его биологической активности.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

То есть Вы этот вопрос специально не изучали?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

В рамки нашей исследовательской программы это не входило. Большое спасибо, Это был очень интересный вопрос, но, наверное, в будущем мы это исследуем.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

И можно немножко в связи с этим же? Вы не могли бы сказать, какая существует разница в медико-биологической активности соединений, содержащих монофтор- и трифторметильную группы? Между ними есть какая-то разница медико-биологическая? И какое соединение более эффективно: содержащее атом фтора один и трифторметильную группу?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Действительно интересный вопрос. Сейчас я возвращаюсь к слайду, который к этому относится. Трифторпроизводные, да?

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Да.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

И монофтор, вот монофтор здесь.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Да, какие соединения с точки зрения медико-биологической более перспективны? Содержащие монофтор или трифторметильную группу?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Очень большое спасибо за вопрос, очень интересный вопрос. Вы знаете, в некоторых случаях введение фтора приводит к повышению биологической активности, но эта закономерность не постоянная, иногда бывает, что введение фтора активность просто снижает. А

что касается трифторметильной группы, в дальнейшем трифторпроизводные, вот эти группы соединений, я отправил на тест в Пакистан. В одной статье, которая вышла в «Европейском журнале медицинской химии» моя фамилия есть. Но в дальнейшем они провели новые биологические испытания, там было ингибирование h-NPP1-3, и получили очень хорошие результаты, и опубликовали одну статью без меня. И вторая статья была об ингибировании DPP-4. В общем, этот препарат является антидиабетическим. Вот они выпустили без меня, извиняюсь, немножко обидно, выпустили две статьи без меня в хороших журналах.

член диссертационного совета – д.х.н. Платонов Вячеслав Евдокимович

Понятно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо, еще вопросы, пожалуйста!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Скажите, Вы часто использовали палладий в качестве катализатора. Вы не контролировали остатки палладия в Ваших веществах?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Все вещества были пропущены через колонку. Вы имеете в виду комплекс? Вот этот промежуточный комплекс, да, так?

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Я имею в виду, что Ваши целевые продукты могут быть загрязнены следами палладия.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Мы этот вопрос не изучили. Все эти соединения пропущены через хроматографическую колонку.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Это не всегда помогает. Я считаю, что пропустить через колонку попросту не достаточно. То есть Вы не контролировали это?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Нет, это мы не контролировали.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Так, еще вопросы, пожалуйста!

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Скажите, пожалуйста, на таблицах 1.2.1. ингибирование... Здесь Вы пишете, что Вы обнаружили селективные ингибиторы, в столбиках стоят прочерки, это нет данных или эти вещества не сработали или малоактивные?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Нет, не были проведены с этими веществами тесты в связи с малой растворимостью. Для 4-х соединений не были проведены испытания.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

То есть на эти ферменты не использовались?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Да.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

А можно ли говорить, что вещества являются селективными ингибиторами на основе данных по двум биологическим мишеням?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Как Вы видите здесь, некоторые показывают селективность, но не всегда. Во всяком случае, они показали хорошие результаты.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Да, хорошие, просто у меня вопрос по селективности.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

По селективности тут - 4.63, а тут - к другим изозомам направлен ингибирующий потенциал.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Так, Сайфидин Шахобидинович, я правильно понял, что там, где черточка, значит, они не ингибировали?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

А, эти мы проверили, и они не прошли 50-и процентный барьер.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

А в какой концентрации тестировали?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

100 микромоль.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
100? Это другое дело.

член диссертационного совета – д.х.н. Яровая Ольга Ивановна

Тогда понятно.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Ещё вопросы, пожалуйста!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Если вопросов нет, спасибо! Двигаемся дальше, и следующее слово предоставляется

Ольге Анатольевне, которая прочитает заключение организации

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Сначала заключение организации, в которой выполнялась диссертация - Институт химии им. В. И. Никитина Национальной Академии Наук Таджикистана.

Диссертация выполнена в Институте химии. В период подготовки диссертации соискатель работал в качестве ведущего научного сотрудника Института химии. Сайфидин Шахобидинович окончил Таджикский Национальный Университет в 1989 году.

В заключении организации говорится о том, что актуальность тематики в первую очередь связана с тем, что сера- и азотсодержащие гетероциклы, а также синтетические аналоги пурина, бензотиазолов, имидазолов, хиनाзолов являются наиболее востребованными современной органической, биоорганической химией как потенциальные фармакологические препараты.

В заключении организации также говорится о том, что 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 также в формулировке научных положений и выводов работы.

Далее, рассказывается о научной новизне, которая по сути повторяет изложенное в диссертации.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, оформленных в диссертации, не вызывает сомнений.

Диссертационная работа 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 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. Разработанные методы по синтезу, найденные новые биологические свойства и результаты изучения молекулярного моделирования полученных соединений могут быть использованы для научных исследований в различных институтах. Отмечается дальше, что работа имеет теоретическое и практическое значение. Разработанные методы по синтезу, найденные новые биологические свойства и изучение молекулярного моделирования полученных соединений могут быть использованы в учебных и научных заведениях.

Решение о рекомендации диссертации к защите.

Диссертационная работа, представленная на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия, отвечает требованиям, изложенным в п.7, ч.2 «Положения о присуждении ученых 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 производные 1,3,4-тиадиазолов, 5 и 7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов, бензо[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 предложено их дальнейшее исследование в медицинской химии.

В процессе выполнения диссертационной работы Сафаров Сайфидин Шахобидинович проявил себя исследователем, способным решать научные и прикладные задачи на современном теоретическом 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 к защите на соискание ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03-Органическая химия. Подписано председателем Ученого Совета, доктором технических наук, профессором А. М. Сафаровым и секретарем заседания. Утверждено директором Института химии им. В.И. Никитина НАНТ д.т.х., профессором А. М. Сафаровым.

Отзыв ведущей организации. ГОУ «Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибни Сино». В отзыве ведущей организации обсуждаются общие моменты работы, структура диссертации. Отмечено, что диссертация выполнена в лаборатории химии гетероциклических соединений ГНУ «Института химии им. В.И. Никитина». Имея классическую структуру, диссертация состоит из стандартных частей. Далее на нескольких страницах подробно описана структура и содержание диссертации. Отмечается, что по формальным признакам диссертация отвечает требованиям ВАК РФ по оформлению докторских диссертаций; по содержанию, объему полноте изложения, сделанным выводам диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.03-Органическая химия. Диссертация обладает актуальностью, поскольку производные серо- и азотсодержащих гетероциклов на основе тиадиазола, тиазола, имидазола, пиримидина, индола, являются одними из важнейших объектов химии гетероциклов, биоорганической и медицинской химии. Очень подробно (на двух страницах) приводятся возможности применения данных гетероциклических соединений. Дальше отмечается, что в настоящей работе обобщены систематические исследования по синтезу и предварительному биологическому изучению производных серо- и азотсодержащих гетероциклов, а также их функционализации. С учетом изложенных тенденций и приоритетов в развитии химии сера- и азотсодержащих гетероциклов, а также предложенному обширному литературному обзору, цель и задачи настоящего диссертационного исследования следует признать важными и обоснованными, соответствующими в полной мере актуальности темы и статусу докторской диссертации. Далее ведущая организация отмечает, что в работе впервые решена крупная фундаментальная проблема: изучена функционализация легко доступных 2-бром тиадиазолпиримидина, 8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она, 8-хлоро-3-фторозамещенных- 2- метилбензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она и 2-бром-12Н-бензо[4,5]тиазоло[2,3-б]хиназолин-12-она с применением палладий-каталитических реакций кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы, а также впервые были синтезированы 5-арил-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-б]индолы с применением палладийкаталитической двойной реакции Бухвальд-Хартвига, как заключительный шаг

циклизации. Как результат были получены 173 ранее неизвестных производных вышеназванных гетероциклов. Полученные соединения были протестированы на наличие ингибирующей активности в отношении нуклеотид-пирофосфатазы/фосфодиэстеразы (NPPs), щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP), анти-пролиферативного потенциала в отношении линии клеток HeLa, ингибирующей активности в отношении моноаминовых оксидаз (MAOs, EC 1.4.3.4) MAO-A и MAO-B. Результаты исследований по ингибирующей активности синтезированных производных представляют большой интерес для дальнейшего их применения в медицинской химии. Теоретическая значимость работы состоит в разработке фундаментальных основ и функционализации производных гетероциклов. В ходе исследований успешно реализованы методы региоселективной сборки ключевых гетероциклов, имеющих функциональные группы, для вовлечения их в реакции нуклеофильного замещения и палладий-кросс-сочетаний. Созданный диссертантом теоретический плацдарм обеспечил реализацию планов направленного синтеза и исследований *in vitro* биологической активности производных вышеназванных гетероциклов. В поиске были выявлены несколько соединений, обладающих различной биологической активностью. Научные положения и выводы диссертации отличаются высокой степенью обоснованности. Об этом свидетельствует подробное, обстоятельное и последовательное описание выдвинутых научных положений, гипотез, методологии их подтверждения и проверки, а также большой объем и тщательность обработки экспериментальных исследований. Выводы носят конкретный и обобщающий характер.

Содержание диссертационного исследования соответствует паспорту заявленной специальности. Полученные соискателем экспериментальные данные достоверны, эксперимент описан в объеме, достаточном для воспроизведения грамотным синтетиком. Интерпретация результатов исследования выполнена с привлечением современных и апробированных теоретических концепций. Вероятность плагиата полностью исключена. Выводы носят обобщающий характер. Автореферат и рукопись диссертации оформлены в соответствии с требованиями и стандартами, указанными в информационных документах ВАК РФ. Автореферат отражает содержание рукописи. Личный вклад автора распознан на всех этапах исследования. Работа носит выраженный мультидисциплинарный характер, включает такие самостоятельные и важные для развиваемой темы разделы, как направленный органический синтез, установление структуры и индивидуальности полученных соединений, оценка возможности применения этих соединений как потенциальных лекарственных кандидатов. Диссертация прошла широкую апробацию на нескольких местных и международных конференциях. Неоспоримы достижения автора диссертации в развитии новой методологии синтеза и функционализации ряда гетероциклов.

Тем заметнее на этом впечатляющем фоне не критичные, но, тем не менее, досадные пробелы и недостатки:

1. Ряд схем в диссертации имеет очень мелкий масштаб, их чтение требует значительного напряжения.
2. В диссертации часто используются сокращения и некоторые физические параметры, которые известны узким специалистам.
3. В диссертации присутствует небольшое количество неудачных выражений и опечаток.

Замечания носят дискуссионный характер, не носят принципиального характера и не отражаются на заключении по диссертации в целом.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к докторским диссертациям. В диссертации выполнены комплексные, мультидисциплинарные исследования, которые вносят существенный вклад в перспективы развития органической химии сера- и азотсодержащих гетероциклических систем как важных биологически активных веществ. Представленная на отзыв диссертационная работа является завершённым квалификационным исследованием. В диссертации решена крупная задача; «разработка стратегии, тактики, методологии направленного синтеза производных серо- и азотсодержащих гетероциклов на основе тиадиазола, тиазола, имидазола, пиримидина, индола, а также их би-, три- и тетрациклических производных серо- и азотсодержащих гетероциклических соединений и их функционализации» и Сафаров Ш.С. заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия. Отзыв подготовлен д.х.н., профессором Ю. Хаджибаевым. Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»

Подписано заведующим кафедрой биоорганической и физколлоидной химии ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино», кандидатом химических наук (специальность 1.4.3 – (02. 00. 03) – органическая химия), доцентом Шариповой Рузигул Ёкубовной и профессором этой же кафедры, д.х.н., (по специальности 1.4.3 – (02.00.03) – органическая химия), Ю. Хаджибаевым. Утверждено ректором Таджикского Медицинского Университета.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Я думаю, что отзывы на автореферат огласим сразу, потому что здесь замечаний немного, и лучше все сразу зачитать.

На автореферат поступило три отзыва. Первый отзыв от Заведующего кафедрой органической химии Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета), профессора, доктора химических наук Михаила Львовича Петрова и старшего научного сотрудника кафедры органической химии этого университета, кандидата химических наук Леонида Марковича Певзнера. Отзыв положительный. «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.

Отзыв на автореферат, подписанный кандидатом химических наук, доцентом, и.о. заведующего кафедрой органической химии Института химии Санкт-Петербургского государственного университета Ростовским Николаем Витальевичем. Отзыв положительный, После ознакомления с авторефератом диссертации возникли следующие вопросы и замечания:

1. Каждая серия полученных соединений проверялась на один тип биологической активности. Например, для 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов была изучена ингибирующая активность в отношении нуклеотид пиррофосфатаз, но не изучалась ингибирующая активность к щелочным фосфатазам h-TNAP и h-IAP и моноаминоксидазам А и В. Чем был обусловлен выбор биологической мишени для исследования конкретной серии соединений?

2. Содержание публикации «Polyfunctional nitriles in the synthesis of derivatives of 1,3,4-thiadiazolo-[3,2-a]pyrimidines» (ссылка 9 в списке публикаций автора) почти не отражено в тексте автореферата.

3. В схемах и таблицах, описывающих оптимизацию палладий-катализируемых реакций (Схема 30, таблица 13 и др.), не указаны температуры проведения реакций.

4. В начале автореферата значится, что работа частично выполнена в Институте органической химии Университета Росток (Германия), но какая именно - далее не описывается. Также из автореферата не ясно, выполнялись ли исследования биоактивности автором диссертации, его соавторами по публикациям или сторонним персоналом.

К сожалению, приходится отметить, что автореферат изобилует орфографическими и пунктуационными ошибками, а также небрежностями в оформлении, например, в названиях гетероциклов символ «обозначенного водорода» и буква в квадратных скобках не во всех случаях выделены курсивом.

Эти замечания не влияют на общее положительное впечатление от содержания работы.

И третий отзыв подписан заведующим лабораторией №128 гомологических реакций элементоорганических соединений ИНЭОС РАН им. А. Н. Несмеянова РАН, главным научным сотрудником, доктором химических наук по специальности 1.4.3-Органическая химия Кочетковым Константином Александровичем.

Отзыв положительный. К замечаниям, судя по представленным в автореферате данным, можно отнести поверхностное обсуждение строения ряда ключевых структур, таких как, например, 4 и 26. Не указаны в тексте выходы ряда соединений, см. структуру 12. При получении сульфона 12, автор не рассматривает возможное образование соответствующего сульфоксида. Остается неясным, проводился ли анализ реакционной смеси, полученной из соединений 4 и 16, где как раз перед проведенной автором перекристаллизацией и мог быть обнаружен продукт 17. Можно отметить, что в дальнейшем будет представлять интерес изучение затрудненного вращения вокруг С-С связи в соединении 46 на предмет атропоизомерии. Таким образом, полученный автором разнообразный спектр новых соединений может получить самое широкое применение. Замечания не относятся к существу работы, а связаны с интересом к полученным диссертантом разнообразным научным и практическим результатам.

Всё, будьте добры, Сайфидин Шахобидинович, ответьте!

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Сначала на отзыв ведущей организации.

Начну с вопроса «с чем был связан выбор проведения биологической активности»?

Прежде чем вещества мы начали синтезировать, мы планировали делать синтез целесообразным. Мы провели докинг, но до докинга мы опирались на принцип комбинаторной химии. Хотя более эффективные методы существуют, но этот метод все еще своё значение имеет. Из убеждения о том, что мы одну структуру проверяем на несколько ферментов, белков. Если они дают устойчивый комплекс на моделях, тогда мы приступаем к синтезу и биологической активности. В данном случае эти соединения дали комплекс только с NNP. Хотя они дали с нуклеотид трифосфат дигидроэстеразой тоже дали нормальный комплекс, но здесь предварительные прогнозы себя не оправдали. А то, что касается опять фторсодержащих соединений, я уже на этот вопрос ответил, и отметил, что эти соединения активны на NNPs и DPP-4.

Дальше ещё один вопрос по поводу - проводилось ли изучение биологической активности в университете Росток. В Университете Росток мы вообще-то работали в рамках международных программ DAAD, Volkswagen, DFG иногда, - по-разному. Университет Росток не имеет возможностей для проведения биологической активности. В основном мы синтезируем у себя дома соединения, но у нас проблема с ЯМР-ом ^{13}C . Протонный резонанс кое-как снимаем, ИК-спектр тоже, но для полной расшифровки мы отправляем на ^{13}C в Германию и совместно публикуем, а биологическая активность, в основном, была тестирована в Пакистанском центре разработки лекарственных препаратов - профессором Джамшедом Икболом и его сотрудниками.

Ну, вот я на эти вопросы ответил, а теперь на вопросы проф. Кочеткова.

А, с другими замечаниями согласен!

Соединение 18 мы определили как сульфон. Соединение 17 мы видели только в виде 18 (изомера), в спектре не было соединения 17 или любого другого, только соединение 18. Ну, с остальными замечаниями согласен.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Что-то можно сказать по поводу обобщения полученных данных по оптимизации палладий катализируемых реакций?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Это естественно. Реакция нуклеофильного замещения без участия катализатора не протекает. Тем не менее, галогенпроизводные, они естественно имеют какую-то общую закономерность, что применение именно палладиевых катализаторов приводит к высокому выходу целевых продуктов

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович:

Можно? Страницу 32 откройте, пожалуйста. Ну, вот здесь есть условия, по которым можно сделать какие-то выводы о подвижности атома галогена на выход реакции. Какие существенные изменения наблюдается?

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Если вопрос так стоит, что то, что касается активности атома галогена по отношению к катализатору, то можно сказать, что те соединения, которые анилины, фенилацетилены или арилы с донорными заместителями, дали больше выход, чем аналогичные производные с акцепторными заместителями. Ну вот такой вывод можно делать: выходы продуктов с электронодонорными заместителями всегда больше, чем с электроноакцепторными. И стерические эффекты влияют также.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Понятно! Спасибо. Так, переходим к выступлению оппонентов. Приглашается доктор химических наук, профессор Бабаев Евгений Вениаминович - профессор кафедры органической химии химического факультета МГУ.

официальный оппонент - д.х.н. профессор Бабаев Евгений Вениаминович

Большое спасибо, Константин Петрович!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович

Очень рад Вас видеть.

официальный оппонент - д.х.н. профессор Бабаев Евгений Вениаминович

Уважаемый председатель, члены совета и все присутствующие!

Представленная работа посвящена гетероциклическому синтезу специальных систем, содержащих кольца тиадиазола, пиримидина, имидазола, бензотиазола и индола, и проведению биологического скрининга. Если говорить о том, что было известно до этого, гетероциклические системы, конечно же, известны, но что неизвестно, так это реакции кросс-сочетания для синтеза этих систем. Это реакции хорошо известные: Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и

Соногоширы, которые позволяют получать аминопроизводные, арильные производные и алкинильные производные. Собственно говоря, в работе как раз сделаны многочисленные синтезы на основе этих реакций и рассмотрена биологическая активность того, что получилось. Вот. Все эти аргументы делают актуальной поставленную задачу. Работа довольно большая - 321 страница, построена традиционно и в списке ссылок 208 работ. О литературном обзоре. Обзор вообще написан нормальным русским языком в доступной форме, обсуждение дальше и большой объем диссертации. Обсуждается сам по себе синтез всех гетероциклов, а также реакции кросс-сочетания на примере бромпроизводных имидазотиадиазола. Ну вот, для того чтобы было яснее, диссертантом обсуждаются механизмы реакций катализируемых палладием, реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига, Соногоширы. Также приведены сведения о пирофосфатазах, оксидазах и пр., и различных биологических активностях. Список публикаций, который приведён, включает, в частности, публикации последних 5 лет. Из этого литературного обзора выясняется, что реакция кросс-сочетания гетероциклов мало изучена. И с необходимостью следует вывод о том, что разработка новых путей синтеза, обсуждаемых в работе гетероциклов, изучение их биологической активности - это очень актуальная проблема современной органической химии.

Новизна результатов очевидна. В работе синтезированы 173 ранее неизвестных производных гетероциклов и с использованием реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига и Соногоширы получены неизвестные N- и S-гетероциклические соединения с amino/арил/алкинильными группами. До начала исследований диссертанта эти реакции практически не были использованы в химии указанных гетероциклов. Впервые исследован ряд биологических свойств указанных систем.

Говоря об экспериментальной части, можно говорить, что она выполнена на самом высоком уровне. Используются современные методы спектроскопии. Достоверность результатов не вызывает сомнений. Все вещества биологически активны. Все соединения выделялись препаративно, структура и чистота веществ убедительно доказаны при помощи ЯМР ^1H и ^{13}C спектров, спектров ИК, хромато-масс-спектров, данных элементного анализа. Вот почему-то в описании эксперимента указана марка РСА прибора, хотя никаких упоминаний о рентгеноструктурных данных в работе нет.

Дальше, практическая значимость работы. Практическая значимость диссертации очевидна. В работе осуществлены препаративно удобные синтезы и кросс-сочетания различных N- и S-гетероциклических соединений, в том числе осуществлено получение фармакологически активных веществ. Производные тиadiaзола[3,2-а]пиримидин-5-она оказались селективными ингибиторами h-NPPs, мощными, но неселективными ингибиторами обоих изозимов щелочной фосфатазы. Производные бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она показали многообещающий антипролиферативный потенциал против линии клеток HeLa. И были получены другие результаты. Все эти результаты работы могут быть использованы, я не знаю в каких

лабораториях, но, в частности, в МГУ, ИЭОХ московских, ну, может быть, в Новосибирске, в Санкт-Петербурге и других городах.

Ну и замечания. Замечания следующие:

(1) Вызывает вопрос структура соединения 18, потому что тионы, как правило, реагируют в общем по атому серы. Электрофильная атака происходит по атому азота. Я думаю что в этом случае выводы, сделанные на основе ЯМР спектров спорны. Ответ может быть получен лишь с использованием данных РСА.

(2) Замечена опечатка в структурах V и XIV (названы в тексте тиадиазолами, однако нарисованы в виде дигидро-структур).

(3) В ряде случаев выходы веществ обсуждаются, но не указаны в подписях к схемам. (Их правда можно найти в экспериментальной части, что, однако, затрудняет чтение.) Это относится к веществам 33b-e на схеме 18, 35a-l схема 23, 36b-g схема 25.

(4) В списке собственных публикаций (статьи 11 и 14) дается ссылка «J.Het.Chem. 2005 и 2007», корректнее было бы J. Heterocycl. Chem.

(5) Нарисовано весьма редкое протонирование по мостиковому атому азота (4a → 19) наименее вероятное в ряду мостиковых гетероциклов. В молекуле 4a предостаточно других атомов азота, а не только кислорода.

Несмотря на указанные замечания, диссертация грамотно написана и вносит существенный вклад в химию гетероциклических соединений.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Сафарова Сайфидина Шахобидиновича «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении Н-TNAP и MAO» представляет собой научно-квалификационную работу, в которой, на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Представленная работа полностью соответствует всем требованиям ВАК РФ к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, установленным в пункте 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 23 сентября 2013 г. №842, а ее автор - Сафаров Сайфидин Шахобидинович - безусловно, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Евгений Вениаминович, еще раз поблагодарю Вас за найденные ошибки и за замечания.

Вопрос по поводу надписи РСА. Ну когда я писал эту работу, 2 года назад, по-моему, и надеялся, что найду шанс получить монокристалл и снять РСА. Но эту надпись потом почему-то забыл убрать. Извиняюсь. Я согласен с Вами.

То, что касается формулы в реакции, я частично ответил на это, спектры были в пользу соединения 18. Вот статьи других авторов о том, что не только я так думаю. Вот две группы

исследователей считают, что продуктом реакции становится продукт 1,3-перегруппировки, что тион-тиоловая таутомерия не существует; а другие пишут в весьма хороших журналах, что она существует. Ими получены несколько соединений, которые я привел здесь, именно по этой схеме. Но как Вы видите, я поставил там вопросительный знак, потому что я просто не знаю - по какой схеме пройдет реакция, идет по аминогруппе или через вот такой переход.

С другими замечаниями согласен. Только вот это соединение относится к специальным экспериментам ЯМР спектроскопии. Для точного доказательства некоторых сигналов мы растворили его в трифторуксусной кислоте и сделали спектр. Ну, это наша версия, что это тот. Дело в том, что вот этот цикл, с которым мы работали, наши с ним работают уже более 40 лет, японцы работали (группа Суико), американцы (группы в 80-е работали), но ни одни из них не давали резонансную структуру вот этих соединений. Поэтому, мы как смогли, так сделали. Я полностью с Вами согласен, что может быть это присоединение идёт с этим амином. На счёт аббревиатуры журнала J. Heterocycl. Chem, я с Вами полностью согласен, я допустил грубую ошибку.

Собственно говоря, всё! Спасибо!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо! Евгений Вениаминович, Вы удовлетворены?

официальный оппонент - д.х.н. профессор Бабаев Евгений Вениаминович
Да.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо! Наш другой оппонент был подключен дистанционно, Розенцвейг Игорь Борисович, доктор химических наук, доцент, заместитель директора, заведующий лабораторией галогенорганических соединений Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского.

Игорь Борисович, Вы нас слышите?

официальный оппонент - д.х.н., доц. Розенцвейг Игорь Борисович
Спасибо большое! Я Вас слышу. Доброе утро еще раз!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Замечательно!

официальный оппонент - д.х.н., доц. Розенцвейг Игорь Борисович

Хорошо. Для меня большая честь участвовать в работе диссертационного совета Новосибирского Института органической химии. Как правило, соглашаюсь, не задумываясь, на такое предложение, если такое предложение поступает. И спасибо за предоставленную возможность поучаствовать в работе диссертационного совета. И на этот раз я рад всем участникам мероприятия: членам диссертационного совета, председателю, очень рад Евгений Вениаминовичу.

Ну, а отзыв свой я хочу начать прежде всего с плана работы. Очень хорошо всем известно, что разработка новых методов целенаправленного синтеза веществ, обладающих практически полезными свойствами, - это ключевая задача современной органической химии.

При этом во всем мире особое внимание уделяется соединениям, проявляющим биологическую активность, перспективным для использования в качестве лекарственных соединений, и их прекурсорам. Такими соединениями, которые в значительной степени определяют направление развития многих современных тенденций органического синтеза, химии материалов и фармацевтической химии, являются, без сомнения, гетероциклические соединения ряда азолов, азинов и их аннелированных производных. Практическая важность таких гетероциклических соединений обусловлена их обширным применением в медицине. Среди них найдены ионные жидкости, лиганды, представители, обладающие фотолюминесцентными свойствами. Они широко используются в качестве ключевых реагентов в современной химии гетероциклических соединений на пути получения разнообразных аннелированных гетероциклов.

В связи с этим, диссертация Сафарова С.Ш. является, без сомнения, актуальной, поскольку посвящена разработке эффективных и универсальных методов синтеза новых производных 1,3,4-тиадиазола, а также аннелированных гетерополициклических производных, содержащих фрагменты тиадиазола, пиримидина, имидазола, бензотиазола, индола, и изучению биологической активности в ряду новых синтезированных соединений.

О формальных разделах уже говорилось, я на этом останавливаться не буду. Чему посвящён литературный обзор, об этом подробно рассказал Евгений Вениаминович, я время вам сэконоблю. Но хотел, отметить, что в обзоре текст достаточно логически структурирован, изложен грамотно и охватывает необходимую информацию по заявленной теме, которая полностью раскрыта. Самое главное - что позволяет оценить значимость собственных результатов, полученных автором, на фоне известных данных.

Обсуждение результатов приводится в главе 2 (стр. 56-132). Детальное ознакомление с материалами, приведенными в главах с обсуждением результатов, с текстом автореферата, а также с публикациями соискателя позволяет сделать вывод, что сформулированная цель работы успешно достигнута. Задачи, поставленные в рамках диссертации, успешно решены. При этом получены новые интересные результаты, представляющие фундаментальную значимость и имеющие перспективы практического использования.

Так, при выполнении работы синтезирован массив новых аннелированных гетероциклических производных, содержащих в своей структуре фармакофорные фрагменты разных гетероциклов, как мы уже отметили. Разработаны методы эффективного и селективного бромирования гетероциклов с последующим вовлечением бромпроизводных, а также доступных хлорпроизводных, в процессы кросс-сочетания Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы и в реакции нуклеофильного ароматического замещения под действием аминов. В итоге, автору удалось разработать подходы к получению соответствующих функционализированных производных выше отмеченных гетероциклов, содержащих функционально замещенные ароматические, ацетиленовые фрагменты и аминогруппы.

Принципиально важно, что в работе исследована биологическая активность синтезированных соединений. Найдено, что все синтезированные в работе соединения ряда замещенных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она и 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина являются селективными ингибиторами фермента, что перспективно для создания новых иммуномоделирующих средств для лечения рака, заболеваний сердечно-сосудистой и центральной нервной систем.

Показано, что соединения синтезированного ряда также эффективны при ингибировании изозимов щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) при низкой токсичности. С использованием докинга выявлены наиболее вероятные типы связывания соединений с активными сайтами фермента. Но еще получены результаты, которые уже говорились, поэтому я их повторять не буду. Я сэкономлю вам время.

Важно, что выявлена и обсуждена взаимосвязь между структурой и биологической активностью синтезированных соединений. Для серии производных бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-она изучена взаимосвязь «структура-ингибирующая активность» в отношении моноаминоксидаз А и В. Большинство соединений проявили ингибирующие свойства в низких микромолярных концентрациях к изозимам MAO-A и MAO-B. Результаты исследований биологической активности и результаты квантово-химического моделирования биологической активности синтезированных соединений обобщены в виде приложений.

Таким образом, результаты диссертации имеют высокую фундаментальную значимость и перспективы практического применения.

Следует отметить, что проведенные исследования выполнены на высоком научном уровне. Автором использован обширный набор современных физико-химических методов исследования, которые применяются профессионально и обосновано. Новые синтезированные соединения исчерпывающе и полностью описаны. Таким образом, достоверность полученных экспериментальных данных не вызывает сомнений.

Результаты получены лично автором или при его основополагающем соавторстве. Автор принимал непосредственное участие в постановке цели и задач исследования, интерпретации и обобщении полученных результатов. Синтетические эксперименты выполнены либо непосредственно автором, либо под его руководством.

Все формальные требования по фактическому наполнению, как обсуждения результатов, так и экспериментальной части соблюдены.

Диссертация в целом отвечает критериям научного единства. Результаты работы отражены, в достаточном количестве публикаций, опубликованных в журналах, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, рекомендованных ВАК РФ, что соответствует формальным требованиям к докторским диссертациям. Кроме того, имеются 4 статьи в республиканских журналах, а также 8 публикаций в материалах международных и республиканских конференций.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Выводы достаточно четко сформулированы и полностью отражают полученные результаты, которые в полной мере были донесены до научной общественности.

Принципиальных недостатков, препятствующих защите, рецензируемая диссертация не имеет. Имеются лишь замечания, связанные с оформлением.

1. Название работы, на взгляд оппонента, сформулировано излишне обобщающим образом. «Азот- и серосодержащих гетероциклических» соединений известно огромное количество, какие из них именно являются предметом диссертации из названия не ясно.

2. Литературный обзор заканчивается «внезапно». Было бы лучше, если бы автор сделал обобщение к литературным данным, которое позволило бы логичным образом перейти к синтетической части работы.

3. На стр. 61-62 приводится описание спектральных данных для подтверждения структуры соединения 4а. В названии соединения сделаны опечатки, приведенные цифровые данные содержат много несогласований, вызванных, вероятно, также, опечатками. Как следствие, из приведенного описания не следует однозначного относительного расположения карбонильной и метильной групп в структуре, которое предлагается автором.

4. На стр. 74-75 описан синтез соединения 26. Из приведенных в диссертации данных не ясно, каким образом доказано относительное расположение карбонильной группы и трифторметильной группы в структуре.

5. Термин «полосы поглощения», как правило, используется для описания ИК-спектров соединений. В своей работе автор регулярно использует этот термин при описании данных ЯМР спектроскопии, что, на взгляд оппонента, не совсем корректно.

6. Само обсуждение спектров ЯМР синтезированных соединений сводится практически к перечислению спектральных данных, которые приведены в экспериментальной части. На взгляд оппонента, принципиальным является доказательство относительного расположения заместителей в структуре гетероцикла. Однако простого перечисления сигналов для этого недостаточно.

7. Название соединения 34а (на стр. 96, 97 и 204), сформулированное как «8-фенилэтинил-2-метил-бензо[4,5]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он», является не корректным, поскольку в соответствии с правилами номенклатуры главным должен являться компонент, содержащий большее число циклов, то есть не пиримидинон, а бензотиазол. Кроме того, бензотиазол содержит гетероатомы в положениях [1,3], а не [4,5]. Таким образом, корректное название соединения 34а следовало привести следующим образом: 2-метил-8-(фенилэтинил)-4H-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-он.

8. В работе присутствуют опечатки, в том числе опечатки номеров соединений (стр. 16, 61, 62, 64, 68, 127, 260), имеются несогласования фраз по числам, падежам и родам, найдены стилистически неудачные и некорректные фразы (стр. 16, 17, 18, 19, 56, 57, 64, 73). На стр. 140 не

отобразилась формула соединения 9с. Кроме того, по ходу обсуждения результатов автору следовало ссылаться на свои собственные публикации.

Но, в принципе, необходимо отметить, что представленные замечания не снижают ценности полученных результатов, во многом носят дискуссионный характер и лишь подтверждают неподдельный интерес к результатам работы.

В целом, рецензируемая диссертация «Синтез производных некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем и их ингибирующие свойства в отношении h-TNAP и MAO» представляет законченную научно-квалификационную работу, в которой решена важная научная проблема, имеющая перспективы практического применения по разработке эффективных синтетических подходов к получению массива гетероциклических соединений ряда функционально замещенных аннелированных производных 1,3,4-тиадиазола, тиазола, пиримидина, хиназолина, индола, систематически изучена биологическая активность синтезированных соединений и предложены новые представители, перспективные для использования в медицине, фармацевтике, сельском хозяйстве.

В целом, по актуальности, новизне и научной значимости полученных результатов, по перспективам их практического использования и по формальным критериям диссертация отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к докторским диссертациям (в том числе пунктам 9–14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), а ее автор, Сафаров Сайфидин Шахобидинович, заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

Спасибо!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо большое, Игорь Борисович!

Сайфидин Шахобидинович, ответьте на замечания, пожалуйста!

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Игорь Борисович, большое спасибо за то, что нашли время выйти в эфир и за очень конкретные, точные замечания, которые Вы дали по поводу диссертации и автореферата.

С первым замечанием я согласен, мы сделали, как могли, но можно было попробовать. Но почему-то у меня там появилась новая гетероциклическая система в последний момент, которая индол содержит, и поэтому имидазо- и пиримидинсодержащие гетероциклические системы называли и вот такое название получилось. Но с остальными замечаниями тоже согласен (спектральная характеристика соединений), я уже частично на это ответил. Дальше то, что хотели о структуре.

Вот этот гетероцикл нами сильно изучен, можно сказать. Уже 40 лет наверное основу самого гетероцикла изучали. И поэтому некоторые сигналы я знаю наизусть, если был бы там допустим CH_3 , то этот сигнал находился бы в протонном резонансе в области 2.5, а в спектрах

¹³С этот сигнал был бы в области 17 или 18. Но и масса играет в пользу вот этого соединения, где-то 300, потому что предыдущее было 246. Поэтому дополнительные эксперименты не требовались, и мы считаем, что это соединение соответствует этой структуре. Так, с этим (замечанием) тоже согласен, это моя ошибка.

Но и относительно номенклатуры, этот, как Вы сказали, пиримидобензотиазол, так оно и было, но когда мы отправили статью на публикацию, один оппонент (рецензент) посоветовал это название. И, оказалось, что не только мы одни пишем название как бензотиазоло[3,2-а]пиримидин, а также здесь еще российский журнал органической химии и журнал RSC, которые так же, как мы, пишут, и поэтому мы приняли это. Относительно правил номенклатуры, я с Вами полностью согласен.

Ну, я с этим замечанием тоже согласен. Спасибо за то, что дали такие конкретные замечания, которые нельзя упускать из внимания.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо! Игорь Борисович, Вы удовлетворены?

официальный оппонент - д.х.н., доц. Розенцвейг Игорь Борисович
Да, вполне! Спасибо большое!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Третий оппонент отсутствует по уважительной причине – это д.х.н., проф. Бандаев Сирожидин Гадоевич, профессор кафедры органической и биологической химии, Таджикский государственный педагогический университет имени Садриддина Айни, г. Душанбе.

Ольга Анатольевна, озвучьте отзыв!

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна
Отзыв написан хорошим русским языком. По сути, отражает то, что упомянули предыдущие оппоненты: о том, что проделано много, отмечено, что эти полученные соединения могут служить в качестве фармакологических агентов. О том, что литературный обзор, несмотря на краткость, изложен достаточно четко и целенаправленно освещает основные достижения и вопросы синтеза, и биологических свойств. Также в отзыве оппонента приведён анализ структуры диссертации, который свидетельствует о том, что оппонент ознакомился со всеми его разделами. Далее приводится заключение о том, что экспериментальная часть выполнена на высоком уровне, чувствуется теоретический подход автора к объяснению ожидаемых и наблюдаемых результатов. Значительное место в работе отведено выделению индивидуальных соединений и разделению изомеров. Для установления строения полученных соединений широко использованы физико-химические методы анализа и, прежде всего, спектроскопия ЯМР ¹H и ¹³C. Кроме того, состав и строение некоторых ключевых структур подтверждены данными масс-спектров, что снимает некоторые спорные моменты.

Диссертация написана чётко и профессионально, приведённые в ней рисунки и таблицы позволяют глубже и нагляднее ознакомиться с обсуждаемыми результатами. Выводы достаточно

полно и правильно отражают основные достижения, полученные в ходе выполнения данного исследования.

По представленной работе можно сделать следующие замечания:

1. К сожалению, в работе отсутствует хотя бы попытка корреляции реакционной способности различно замещённых гетероциклов с некоторыми доступными параметрами гетероцикла, такими, например, как распределение зарядов, энергия напряжения. Выявление такой закономерности способствовало бы более чёткому представлению о возможных направлениях реакций.

2. При рассмотрении реакций, связанных с кросс-сочетаниями, следовало бы дать некоторые комментарии к проблеме возможной оптимизации условий реакций.

3. Имеются неудачные выражения, некоторые из которых, как можно выразиться, «режут слух». Например, «гетероциклы используются также в качестве *транспортных* средств в синтезе других органических соединений».

4. В списке литературы недостаточно представлены отечественные публикации и работы последних пяти лет. Хотя список литературы главным образом охватывает публикации последних 20 лет.

5. Аббревиатура ЯМР повторяется 2 раза в тексте, экспериментальной части и в названиях рисунков.

6. Выводы сформулированы слабо, из 8 пунктов 4 (4, 5, 6, 7) посвящены изучению. Следовало бы указать: показано, установлено, разработано и т.д. (надо показать результат изучения - исследования).

Кроме того, в диссертации имеются некоторые неточности и опечатки. Так, в тексте очень часто перечисляются названия соединений, хотя их можно перечислять по номерам, лучше было бы написание каждой главы, выводов, список литературы и приложения начинать с новой страницы. В приложении очень много не нужного материала.

Сделанные замечания не затрагивают основных защищаемых положений и не снижают высокой оценки данной работы, выполненной на высоком научном уровне и представляющей собой законченное исследование, в котором получены существенные научные результаты и определены перспективы синтетического использования большой гаммы впервые полученных соединений. Как по объёму, так и полученным результатам работа полностью отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям.

Автореферат диссертации и имеющиеся публикации в полной мере отражают основное содержание представленного материала. Результаты проведённого исследования могут быть использованы в научных работах на химических факультетах ТНУ и ТГПУ и в Институт химии НАН Таджикистана, многие из полученных соединений и их производные несомненно нуждаются в скрининговых испытаниях в качестве потенциальных биологически активных

соединений. Результаты по синтезу некоторых азот- и серосодержащих гетероциклических систем заслуживают включения в учебные программы химических вузов.

На основании вышеизложенного можно заключить, что диссертация Сафарова Сайфидина Шахобидиновича, представленная на соискание учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия, представляет собой научно-квалификационную работу, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение. Представленная работа отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям, и соответствует критериям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении учёных степеней, утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, а её автор Сафаров Сайфидин Шахобидинович заслуживает присуждения учёной степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 - Органическая химия (химические науки).

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Так, Сайфидин Шахобидинович, ответьте на замечания, пожалуйста!

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Спасибо профессору Бандаеву Сироджидину Гадоевичу за то, что почитал полностью мою диссертацию и за замечания, которые он дал. С замечаниями я согласен, мы уже лишние данные из приложения убрали. И по поводу того, что выводы слабые, мы тоже добавили слова, которые он упомянул. И я очень благодарен господину профессору Бандаеву за то, что он нашел такие недостающие места в моей диссертации, и я их исправил.

Спасибо большое!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо! Переходим к дискуссии, кто хотел бы выступить?

Ну, давайте я. Нам было представлена объемная и качественная работа в области химии гетероциклических соединений. Главное, что синтез этих соединений был заданным, так сказать, целевым для полученных новых биологических активных соединений. Многие вещества проявили перспективную биологическую активность. Так что, это та диссертационная работа, которая полностью соответствует предъявленным требованиям к диссертациям на соискание учёной степени доктора химических наук.

Я буду голосовать «за», призываю остальных членов диссертационного совета поступить также. Спасибо.

Слово соискателю.

Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Я очень рад! Честно говоря, для меня огромная честь выступить в этом замечательном институте. Замечательные люди, спасибо всем! Как было в этой песне: «спасибо тем, кто нас выводит в люди, кто нас выводит в мастера». Хочется даже спеть эту песню. Я благодарен всем, надеюсь, что в будущем мы будем сотрудничать и очень надеюсь, что у вас очень большой потенциал в институте по синтезу и по изучению структуры, также по изучению биологической

активности, так что в будущем мы собираемся студентов отправлять сюда, чтобы они изучили это и вернулись на родину специалистами высокого класса и служили своему народу.

Я ещё раз очень благодарен всем вам за то, что пришли сюда и послушали и дали свои положительные оценки. Спасибо!

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо большое! И так переходим к голосованию. Комиссию предлагаю в составе:

Бардин Вадим Викторович, Яровая Ольга Ивановна и Харитонов Юрий Викторович.

Кто «за»? (17), против?(0), воздержавшиеся?(0)

Комиссию прошу приступить к работе.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Так, внимание, комиссия готова огласить результаты.

член диссертационного совета – д.х.н. Бардин Вадим Викторович

Комиссия в составе Бардин, Харитонов, Яровая, избранная для подсчета голосов тайного голосования по вопросу присвоению Сафарову Сайфидину Шахобидиновичу ученой степени доктора химических наук. Состав совета утвержден в количестве 21 человека, присутствовали на заседании 17 членов совета, в том числе докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации 15, роздано бюллетеней 17, осталось не розданных 4, оказалось в урне бюллетеней 17. Результаты голосования по вопросу о присуждении ученой степени доктора химических наук Сафарову Сайфидину Шахобидиновичу. «За» - 17, «против» - 0, недействительных бюллетеней - 0.

председатель диссертационного совета – д.х.н., проф. РАН Волчо Константин Петрович
Спасибо. Так, теперь нам нужно утвердить протокол. Кто «за» - прошу голосовать.

Против? Воздержались? Единогласно. Поздравляем, Сайфидин Шахобидинович! Ну, теперь проект заключения.

учёный секретарь диссертационного совета – д.х.н. Лузина Ольга Анатольевна

Так, всем был разослан вариант, проект заключения, какие-то к нему вопросы, замечания, правки есть? Так, если замечаний и правок нет, тогда утверждаем его в том варианте, в котором он был разослан, кто «за»? Против? Воздержался? Единогласно. Всё. Защита закончена. Всем большое спасибо за участие. Следующая защита через 20 минут.

Председатель диссертационного совета

д.х.н., профессор РАН

Учёный секретарь диссертационного совета

д.х.н.



Волчо К.П.

Лузина О.А.