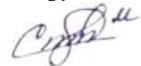


НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА  
Институт химии им В.И. Никитина  
Научно-исследовательский центр экологии и окружающей среды  
Центральной Азии (Душанбе)

УДК 54.057:547  
ББК 24.1+24.127+24.2  
М-24

*На правах рукописи*



МАМАДШОЗОДА САКИНА САЛОМАТИШО

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ -7- (ТРИФТОРМЕТИЛ)- 5- ОКСО-5Н-  
1,3,4 ТИАДИАЗОЛО [3,2-А] ПИРИМИДИН И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ  
СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ ЩЕЛОЧНЫХ ФОСФАТАЗ (АР)

### АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук  
по специальности 02.00.03 – Органическая химия

Душанбе – 2025

Работа выполнена в лаборатории «Химия гетероциклических соединений»  
Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии  
наук Таджикистана и в лаборатории «Химия»  
Научно-исследовательского центра экологии и окружающей среды  
Центральной Азии (Душанбе)

**Научный  
руководитель:**

**Сафаров Сайфидин Шахобидинович** – доктор  
химических наук, заведующий лабораторией  
«Обогащения руд», Института химии им. В.И.  
Никитина Национальной Академии наук  
Таджикистана

**Официальные  
оппоненты:**

**Бандаев Сироджиддин Гадоевич** – доктор  
химических наук, профессор кафедры  
органической химии и биологии, Таджикского  
государственного педагогического университета  
им. Садриддина Айни

**Ю Валентина Константиновна** – доктор  
химических наук, профессор заведующая  
лабораторией химии синтетических и природных  
лекарственных веществ АО “Института  
химических наук им. А.Б. Бектурова”, г. Алматы,  
Республика Казахстан

**Ведущая  
организация:**

ГОУ «Таджикский государственный  
медицинский университет им. Абуали ибни  
Сино».

Защита диссертации состоится «26» февраля 2026 г. в 13:00 ч. на  
заседании диссертационного совета 6Д.КОА-010 при Таджикском  
национальном университете по адресу: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки 17. Е  
- mail: [nazira64@mail.ru](mailto:nazira64@mail.ru); [info@tnu.tj](mailto:info@tnu.tj).

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в центральной  
библиотеке Таджикского национального университета по адресу 734025: г.  
Душанбе, пр. Рудаки 17 и на официальном сайте ТНУ [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат химических наук



Бекназарова Н.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Усиление процессов глобализации сопровождается ухудшением состояния природных экосистем и ростом миграционных потоков. Эти изменения усиливают влияние на организм человека различных неблагоприятных факторов как внешнего, так и внутреннего происхождения [1-4]. Рост заболеваемости населения связан совместным воздействием физических, химических и биологических факторов, а также активацией скрытых патологических механизмов. В результате наблюдается увеличение распространённости различных заболеваний, включая психические расстройства, сердечно-сосудистые, онкологические и инфекционные патологии. В таких условиях особенно важной становится необходимость создания новых лекарственных средств, которые обладают высокой активностью и низкой токсичностью и могут использовать как для лечения, так и для диагностики заболеваний. Это требует развития современных методов синтеза и новых подходов в данной области исследований. Настоящее исследование подчёркивает важную роль гетероциклических соединений в создании новых фармакологических препаратов [5-8], которые составляют более 90% современных лекарственных средств. Особое внимание уделяется изучению механизмов действия таких соединений, что способствует более глубокому пониманию химических процессов и стимулирует развитие научных направлений, таких как органическая химия. В современной науке важную роль играют технологии высокопроизводительного скрининга (High-Throughput Screening, HTS) и комбинаторной химии. Эти методы за короткие сроки значительно ускоряют поиск и оптимизацию биологически активных соединений, проведение многочисленного анализа химических структур. Полученные структуры стали основой для разработки новых лекарственных препаратов [9-11], часть которых уже нашли применение в клинической практике. Современный этап развития химии опирается на достижения химической науки, которые являются фундаментом для создания новых фармакологических средств. Эффективная разработка лекарственных препаратов глубокого понимания химических свойств веществ и их молекулярных взаимодействий. В данном контексте особую научную ценность представляют азотсодержащие гетероциклы в частности пиримидины. Эти вещества являются основными строительными блоками клеток и играют ключевую роль в биохимические процессов, которые поддерживают нормальное функционирование в живых организмах.

Пурины это органические молекулы, которые выполняют важнейшие функции, участие в передаче и хранении генетической информации, регуляцию энергетического обмена и множество других биохимических процессах. Нарушение пуринового обмена могут привести к ряду заболеваний, таким как подагра, гиперурекемия, а также наследственным патологиям, связанные с нарушениями вовлечённых в метаболизм пуринов. Поэтому изучение роли пуринов имеет важное для современной медицины и биохимии.

Индольное ядро представляет собой бициклическую гетероароматическую систему, выступает в качестве основного структурного мотива в многочисленных биогенных молекулах. К ним относятся аминокислота триптофан, фитогормон гетероауксин (индолилуксусная кислота), а также разнообразные, биологически активные триптамины и индолильные алкалоиды. Функциональная значимость индолинового ядра обусловлена его способностью, участвовать в широком спектре взаимодействий и вызывать конформационные изменения в структуре биомолекул.

Тиазольное ядро - представляет собой гетероциклическое соединение из пяти атомов, которое включает серу и азот. Данная структура присутствует во множестве молекул, имеющих ключевое значение для жизнедеятельности. Тиазольное кольцо входит в состав витамина В<sub>1</sub>, пеницилловых антибиотиков и фермента карбоксилазы, играющих важную роль в метаболических процессах и обеспечении нормального функционирования организма. Также, производные тиазола, в том числе сульфатиазолы, обладают значительными фармакологическими свойствами и широко применяются в медицине в качестве антибактериальных средств.

Хиназолины также представляют собой значимый класс соединений. Среди известных природных алкалоидов, содержащих хиназолиновых фрагмент, можно выделить пеганин, применяемый в качестве антихолинэстеразного средства и фебрифугин обладающий высокой противомалярийной активностью. Синтетические производные хиназолина также нашли широкое применение в медицинской практике, в том числе в таких препаратах, как метаквалон (психотропное средство) хинетазон (диуретическое вещество), празозин при сердечно-сосудистых заболеваниях), а также ряд аналогов эфавиренца, обладающих противовирусной активностью [11-13].

**Степень научной разработанности изучаемой проблемы.** На сегодняшний день гетероциклические соединения, в особенности азотсодержащие гетероциклы, представляют собой один из наиболее изученных и востребованных классов соединений в области органической и медицинской химии, а также фармакологии. Их высокая биологическая активность обуславливает широкое применение в качестве структурных фрагментов в составе лекарственных препаратов. В то же время, несмотря на высокий уровень разработанности направления в целом, определённые структурные классы гетероциклов остаются недостаточно охваченными системными исследованиями. В частности, производные 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и их замещённые аналоги изучены ограниченно. Биологическая активность данной группы соединений, в том числе их потенциал в качестве ингибиторов щелочных фосфатаз также остаётся недостаточно исследованной. Несмотря на весомый прогресс в изучение гетероциклических структур, область тиадиазолпиримидинов сохраняет высокую научную и практическую значимость, требуя дальнейших

комплексных исследований, направленных на оптимизацию методов их синтеза и выявление перспективных направлений применения в качестве биологически активных соединений.

Таким образом, химия азотсодержащих гетероциклических соединений имеет большое значение для медицины, поскольку многие из этих молекул являются основой для разработки эффективных и ранообразных лекарственных препаратов.

В данном фрагменте акцентируется внимание на важности созданных и сложных производных азотсодержащих гетероциклических систем. Эти молекулы будучи структурно схожими с природными веществами, демонстрируют более широкий диапазон биологического действия. Разнообразие их свойств делает эти производные многообещающими кандидатами для разработки новых соединений, способных влиять на физиологические процессы в организме.

Процесс аннелирования, при котором различные гетероциклические структуры объединяются в более сложные системы, приводит к образованию поликонденсированных молекул. Эти соединения, благодаря планарной геометрии и особенностями электронной структуры, показывают уникальные физико-химические и биологические свойства. Комбинирование фармакофорных мотивов разной природы создаёт возможности получения веществ, обладающих свойствами, отличающимися от свойств исходных компонентов.

Таким образом, можно утверждать, что синтетические производные гетероциклов представляют собой ключевые молекулярные структуры для разработки новых лекарственных препаратов. Их уникальные свойства позволяют создавать лекарства, чьи характеристики выходят за рамки возможностей существующих медикаментов, открывая тем самым новые перспективы для лечения различных заболеваний.

**Связь проведенного исследования с программами, проектами и научной тематикой.** Проведенное исследование непосредственно связано с приоритетными научными направлениями в области органической и медицинской химии, а также фармакологии. В частности, работа соответствует актуальным задачам, обозначенным в рамках специальности 02.00.03- Органическая химия и отражает современные методы в разработке биологически активных соединений на основе гетероциклических структур.

Синтез новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и изучение их ингибирующей активности в отношении щелочных фосфатаз напрямую связано с актуальными направлениями фундаментальных и прикладных исследований.

Таким образом, данное исследование соответствует современному общенаучному контексту современных химико-фармацевтических разработок и вносит вклад в развитие методологических основ получения и оценки, новых лекарственно-перспективных молекул гетероциклической природы.

Настоящая диссертационная работа представляет собой обобщение результатов, полученных в процессе синтеза и биологического тестирования производных азотсодержащих гетероциклических соединений, с особым акцентом на производные 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидине. В данной работе проведена систематизация и анализ полученных данных, направленных на установление взаимосвязи между структурой и биологической активностью указанных соединений. Эти соединения были функционализированы с целью исследования их свойств. Выбранная тема исследования «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (AP)», является как актуальной, так и обоснованной в научном плане. Исследование выполнялось в процессе реализации НИР ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» на тему: «Синтез и исследование физико-химических свойств производных тиадиазолопиrimидинов, содержащих атом фтора в шестом положении, являющихся перспективными для создания новых лекарственных средств» (номер гос. регистрации ГР 0116ТJ 00546).

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Цель исследования:** разработка высокоэффективных и универсальных методов синтеза новых производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина, содержащих пиrimидиновое кольцо, поиск соединений с потенциальной биологической активностью.

### **Задачи исследования:**

1. Проведение молекулярного докинга синтезируемых структур с целевыми ферментами для прогнозирования их пространственной ориентации и локализации в активных центрах, способствующей формированию стабильных лиганд-ферментных комплексов.
2. Разработка и совершенствование новых подходов к синтезу недостаточно изученных тиадиазолопиrimидиновых скаффолдов с целью повышения эффективности и воспроизводимости методов их получения с наибольшим выходом.
3. Комплексное исследование биологической активности полученных соединений, зависимости их биологических свойств от структуры молекул, проведение биотестирования для определения их потенциальной фармакологической ценности.
4. Оценка эффективности предложенных методов синтеза и углублённого анализа результатов по синтезу и биологическим свойствам производных тиадиазолопиrimидинового ряда, разработка рекомендаций по практическому применению перспективных экологически чистых соединений на основе данного скаффолда.

**Объектами исследования** являются синтезируемые производные производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина включая амин- и арилзамещенные соединения; молекулярные модели ферментов семейства щелочных фосфатаз, используемые в качестве

биологической мишени для *in vitro* оценки ингибирующей активности; структуры лигандов и комплексов лиганд-мишень, полученные в результате молекулярного докинга.

**Предметом исследования** являются выявление закономерностей синтеза, структурных и электронных особенностей, а также потенциальной биологически активности новых азотсодержащих гетероциклических соединений на основе производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. Детально исследовано влияние различных аминных и арильных заместителей в положении 2 изученного гетероцикла на пространственную организацию и способность к ингибированию ферментов семейства щелочных фосфатаз. Предметом исследования также являются методы молекулярного моделирования (докинг) для установления зависимостей структуры исследуемых соединений и активными центрами целевых ферментов. Анализ полученных теоретических данных позволит выявить ключевые факторы, определяющие прочность и селективность взаимодействий лиганд-мишень. Это имеет большое значение для дальнейшей направленной модификации и оптимизации структуры соединений.

**Методы исследования.** В работе использован комплексный подход, включающий синтез новых производных тиадиазолпиримидина на основе реакций Сузуки-Мияуры и нуклеофильного замещения. Структура и чистота соединений исследованы методами ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ/ГХ, а биологическая активность определена с помощью молекулярного докинга и *in vitro* скрининга.

#### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые получен ряд из 34 новых производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, включающих амин- и арил замещенные структуры.
2. Разработаны оптимальные условия наиболее эффективной методики получения 2 арилзамещенных тиадиазолпиримидинов, основанных на применении 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина в качестве ключевого интермедиата, обеспечивающего высокие выходы целевых продуктов.
3. Впервые в исследованной гетероциклической системе применена реакция нуклеофильного ароматического замещения ( $S_nAr$ ) на использованном интермедиате, что значительно расширяет синтетические возможности и количество вариантов базисных взаимодействий.
4. Структура полученных впервые органических соединений подтверждена с использованием комплекса современных физико-химических методов: масс спектрометрии, ИК – и ЯМР спектроскопий ( $^1H$ ,  $^{13}C$  и  $^{19}F$ ), что обеспечивает высокий уровень достоверности и воспроизводимости экспериментальных результатов.

**Теоретическая и практическая значимости исследования.** При разработке оптимальных условий получения 34 новых соединений амин- и арилпроизводных, в зависимости от условий синтеза расширены

теоретические основы формирования указанных гетероциклических систем. Определённые базисные параметры: состав, пространственная структура полученных соединений, биологическая активность и возможная область применения составляет широкий спектр теоретических данных по тематике диссертационной работы. Исследование имеет большую практическую значимость, т. к полученные впервые соединения могут быть основой новых, эффективных лекарственных средств без побочного действия. Кроме того, они могут способствовать адресной доставке препаратов. По результату проведенных исследований можно создать библиотеку новых перспективных соединений - кандидатов для разработки лекарственных средств, направленных на лечение патологий, ассоциированных с повышенной активностью щелочных фосфатаз (заболевания костей, онкологические и другие патологии). Разработанные методики синтеза могут быть использованы при тонком органическом синтезе, а также выполнении дипломных, магистерских, кандидатских, и докторских научно-исследовательских работ. Предложенные основы синтеза гетероциклических соединений могут быть использованы в образовательном процессе при чтении лекций и проведение лабораторных занятий.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Разработанные и экспериментально обоснованные эффективные методики синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина с использованием реакций Сузуки-Мияуры и нуклеофильного ароматического замещения, обеспечивающие высокий выход целевых соединений и упрощённые условия получения;
2. Установленные структурно-активностные зависимости (SAR) для амин- и арилзамещённых производных тиадиазолопиримидинов, характеризующие влияние замещений на ингибирующую активность в отношении щелочных фосфатаз;
3. Результаты проведённого молекулярного докинга синтезированных соединений с активными центрами щелочных фосфатаз, выявленные ключевые взаимодействия, определяющие связывание и потенциал ингибирования ферментов;
4. Обоснованная перспективность тиадиазолопиримидиновых структур как основы для разработки новых ингибиторов щелочных фосфатаз.

**Степень достоверности результатов** подтверждается тем, что структуры всех целевых соединений и ключевых интермедиатов определены с помощью полного спектрального анализа ( $^1\text{H}$ -,  $^{13}\text{C}$ -,  $^{19}\text{F}$ - ЯМР, ИК-спектроскопии), хромато-масс-спектрометрии и элементного анализа (CHNS). Чистота соединений подтверждена методами ВЭЖХ/ГХ.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Основные результаты диссертационного исследования соответствуют требованиям паспорта специальности 02.00.03 – Органическая химия и охватывают положения пунктов 1, 2, 3, 4, 5 и 7 (п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.2, 3. Синтез и изучение органических соединений и их производных; п.4. Создание новых методов установления структуры

молекулы; п.5. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п.7. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

**Личный вклад соискателя ученой степени в проведение исследования заключается** в самостоятельной постановке исследования, формулировании его цели и задач, а также выполнение комплекса экспериментальных и аналитических работ. Автором разработаны и реализованы эффективные методы синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина, проведена оптимизация условий реакций. Полученные результаты обобщены и проанализированы автором, подготовлены научные публикации и оформлен текст диссертационной работы.

**Апробация и реализация результатов диссертации.** Апробация основных результатов диссертационного исследования была осуществлена на: Международном симпозиуме по инновационному развитию науки (Душанбе, 2020); Международных научно-практических конференциях, посвящённых роли женщин-учёных в развитии науки, инноваций и технологий (Душанбе, 2020 и Гулистан, 2021); Международной научно-практической конференции по развитию химической науки и её применения (Душанбе, 2021); Международной научно-практической конференции, посвящённой перспективам развития исследований в области химии координационных соединений (Душанбе, 2022); Международной научно-практической конференции «Роль искусственного интеллекта в промышленности, энергетике, строительстве, транспорте, медицине, сельском хозяйстве, цифровизации экономики и инновационном развитии Таджикистана», посвящённой объявлению 2025–2030 годов «Годами развития цифровой экономики и инноваций» (Куляб, 2025); Международной научно-практической конференции «Большие данные и искусственный интеллект в развитии науки, промышленности и общества» (Куляб, 2025).

**Публикации по теме диссертации.** По теме диссертации опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах, изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан, 7 тезисах докладов на Международных и Республиканых научных конференциях.

**Объём и структура диссертации.** Данное диссертационное исследование, представленное в объёме 157 страниц компьютерного набора, охватывает все необходимые аспекты и имеет следующую структуру: введение, обзор литературы, экспериментальную часть, обсуждение результатов, выводы. Текст иллюстрирован 31 схемой, 7 рисунками и 5 таблицами. Библиографический список включает 184 источника.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

**Во введении** представлено обоснование актуальности темы, исследования, определены его цель, раскрыты элементы научной новизны и показана практическая значимость полученных результатов, а также представлена структура диссертации.

**В первой главе** (литературный обзор) проанализированы современные подходы к синтезу ряда гетероциклических систем, в том числе методов получения их производных посредством элиминирования и

катализических реакций. Особое внимание уделено использованию реакции Сузуки-Мияуры для получения арилзамещённых 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидинов. Рассмотрены общие положения по реакциям кросс-сочетания, катализируемым палладием, и приведены сведения о механизме и применении данной методики. Кроме того, дана общая характеристика щелочной фосфатазы (APs), описаны её функции и подходы к оценке ферментативной активности.

**Во второй главе** экспериментальной части приведена характеристика использованных исходных веществ реагентов и рабочих растворов, описаны методики проведенная синтеза, а также методы физико-химического анализа, применённые для исследования полученных соединений.

**В третьей главе** обсуждение результатов представлены экспериментальные данные полученные автором в ходе исследование синтеза, оптимизации условий для получения синтезированных соединений, установления строения, а также анализа взаимосвязи между их структурой и биологической активностью. На основе этих данных выполнена их интерпретация в контексте цель и задач работы.

### Глава 3. Обсуждение результатов

В главе 3 изложены результаты синтеза нового ряда 2-замещенных-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидина с использованием реакций циклизации, нуклеофильного и электрофильного замещения, а также кросс-сочетания по Сузуки. Для ряда полученных соединений представлены результаты оценки биологической активности.

Щелочные фосфатазы (AP) представляют собой металлоферменты, относящейся к семейству эктонуклеотидаз. Данное семейство состоит из ферментов, метаболизирующих нуклеотиды, которые экспрессируются на плазматической мембране и имеют внешне ориентированные активные центры. Щелочные фосфатазы (AP) встречаются у всех живых организмов от бактерий до человека и участвуют в реакциях удаления фосфатных групп из различных соединений включая превращение нуклеотидов в нуклеозиды посредством гидролиза. AP также ответственны за образование клеточной сигнальной молекулы аденоцина посредством гидролиза аденоцинмонофосфата (АМФ). Кроме того, щелочные фосфатазы рассматриваются как ключевые модуляторы пуринергической клеточной сигнализации. Другая значимая функция AP заключается в дифференциации адипоцитов и остеобластов и путях их созревания. AP были идентифицированы в различных тканях адипоцитов и преадипоцитах как важные участники процесса адипогенеза AP представляют собой гомодимерные ферменты с металлсодержащим активным центром; каждый мономер содержит три иона металлов (два  $Zn^{2+}$  и один  $Mg^{2+}$ ). Выделяют четыре изофермента щелочной фосфатазы (AP) Три из них являются тканеспецифическими формами фермента плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), кишечная щелочная фосфатаза (IAP) и щелочная фосфатаза зародышевых клеток (GCAP) а четвертый тканевой неспецифический (TNAP), но особенно распространен в тканях печени, скелета и почек. Каждый из этих ферментов имеет значительную гомологию. PLAP

присутствует на высоком уровне в плаценте, экспрессии этого фермента значительно повышена у беременных курящих женщин, а также при раке яичников и яичек, тогда как он недостаточно экспрессируется у беременных женщин с болезнью Шагаса. TNAP в основном присутствует в печени, костях и почках. Данный фермент демонстрирует повышенную экспрессию у пациентов, страдающих болезнью Альцгеймера (БА), тогда как при гипофосфатазии уровень его экспрессии снижается. IAP преимущественно экспрессируется в желудочно-кишечном тракте, особенно в двенадцатиперстной кишке, и рассматривается как потенциальная мишень для терапии воспалительных заболеваний кишечника, сепсиса и антибиотико-ассоциированной диареи может привести к различным болезненным состояниям, а недавные исследования также выявили связь между повышенной активностью щелочных развитием ряда заболеваний, такими как злокачественные новообразования и заболевания костей. Таким образом, их можно лечить, ингибируя этот фермент. Исследователи приложили усилия, чтобы внедрить новые методы лечения этих состояний, синтезируя соединения, которые действуют как ингибиторы различных АР.

Реакция кросс-сочетания Сузуки, названная в честь японского химика Акиры Сузуки, является одной из наиболее универсальных и широко применяемых методик в органическом синтезе для формирования (С–С) связей. В данной реакции органогалиды (арильные, алкенильные и алкинилгалогениды) вступают в реакцию с органоборатами (боровыми кислотами, их сложными эфирами или трифторметилбората калия), используя палладиевый катализатор и основание. Реакция Сузуки – Мияуры протекает посредством следующих основных стадий:

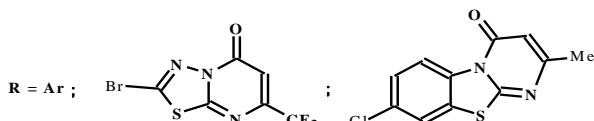
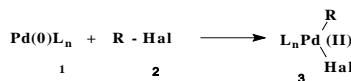
- Окислительное присоединение - стадия на которой, палладиевый катализатор окисляется до более высокой степени окисления и далее вступает во взаимодействие с органогалидами.
- Трансметаллирование - стадия, в ходе которой происходит обмен металлами между палладием и органоборатом, палладий передаёт органическую группу атому бора.
- Восстановительное элиминирование - заключительная стадия, в ходе которой палладий восстанавливается до исходного состояния, формируется новая углерод-углеродная связь и регенерирует катализатор.

Благодаря описанному механизму реакция Сузуки – Мияуры обладает высокой эффективностью и универсальностью, что обеспечивает синтез сложных органических соединений с формированием углерод-углеродных связей. К ключевым характеристикам этой реакции относятся высокая селективность, широкая совместимость с различными функциональными группами, а также возможность получение продуктов с высокими выходами и чистотой. За последние годы реакция Сузуки – Мияуры приобрела значительное значение в органической химии, поскольку она позволяет синтезировать как простые, так и сложные органические соединения, что делает её важным инструментом для создания фармацевтических препаратов, агрохимических веществ и новых материалов с уникальными

свойствами. Палладий выполняет роль катализатора в гомогенных и гетерогенных системах, что обеспечивает проведение реакции при мягких условиях, относительно низкие температуры и давления, с высокой совместимостью с различными чувствительными функциональными группами. В последние годы наблюдается активное развитие реакции Сузуки с применением новых бороорганических соединений, в том числе бороновые кислоты, сложные эфиры и другие доступные реагенты что делает процесс более удобным и доступным для синтеза. Данный подход расширяет возможности функционализации молекул и получения более разнообразных продуктов, что подчёркивает значимость реакции в современных стратегиях органического синтеза. В целом кросс-сочетание Сузуки - Мияуры сохраняет статус одного из наиболее эффективных и широко применяемых методов синтеза, представляя исследователям инструменты для построения сложных молекул с уникальными функциональными свойствами.

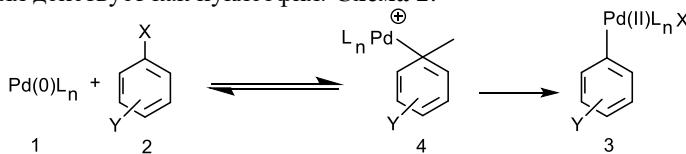
**Окислительное присоединение** - это первый и ключевой этап в реакции кросс-сочетания Сузуки, который включает взаимодействие органогалида с катализатором (в данном случае палладием). Этот процесс можно описать следующим образом:

1. Введение палладия в связь R-X: На начальном этапе происходит взаимодействие органогалида (R-X, где R - это органическая группа, а X — галоген (например, хлор, бром или йод)) с катализатором, который обычно представлен палладием в окисленной степени (например,  $Pd^{0}$ ), что инициирует активацию C-X связи.
2. Разрыв связи  $\sigma$ : Взаимодействие с палладием способствует разрыву связи  $\sigma$  (сигма-связи) между углеродом (R) и галогеном (X). Это происходит за счет образования промежуточного комплекса, в котором палладий взаимодействует с атомом галогена, что способствует разрыву углерод-галогеновой связи.
3. Образование двух новых  $\sigma$ -связей: в результате этого разрыва образуются две новые  $\sigma$ -связи: одна между палладием и атомом углерода, а другая между палладием и атомом галогена. Этот процесс приводит к образованию палладиевого комплекса с органогалидами и является основой для дальнейшего синтеза новой углерод-углеродной связи.



**Схема 1. Окислительное присоединение  $Pd(0)L_n$  к  $R-Hal$**

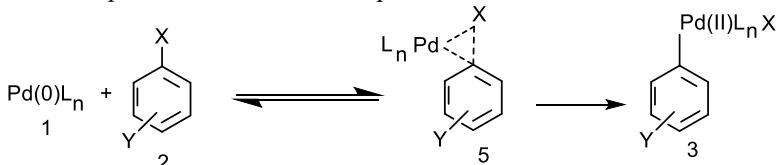
Этот процесс получил свое название из-за увеличения степени окисления металла, на два единицы. Это сопровождается увеличением координационного числа, при котором новые скоординированные частицы располагаются в цис-конфигурации. Следовательно, для того чтобы происходило окислительное присоединение, предварительный комплекс металла должен находиться в низкой степени окисления и быть координационно ненасыщенным, где  $n$  обычно равно 2 или 1. Известно также, что стадия окислительного присоединения облегчается за счет повышения электронной плотности в металлическом центре. При этом доказано, что б-донорные лиганды, такие как третичные фосфины, увеличивают эту электронную плотность. Считается, что точный механизм окислительного присоединения несколько отличается в зависимости от природы галогенидорганического субстрата. Предполагается, что реакция может протекать через один из двух различных процессов. Первый пример механизма можно сравнить с нуклеофильным ароматическим заместителем, где металл действует как нуклеофильтр. **Схема 2.**



**Схема 2. Механизм окислительного присоединения  $S_nAr$**

Было установлено, что данные, полученные из нескольких выбранных исследований подтверждают этот механизм. При этом расщепление арилгалогенидной связи с образованием карбаниона в промежуточном соединении 4, как полагают, является стадией, определяющей скорость реакции. Это согласуется с наблюдаемой реакционной способностью арилгалогенидов в окислительном присоединении, при которой реакционная способность уменьшается с увеличением прочности связи  $R-X$ . Было показано, что скорость окислительного присоединения значительно увеличивается за счет присутствия электроноакцепторных групп в ароматическом кольце, что является отличительной чертой реакций типа  $S_nAr$ .

Другой возможный механизм включает формирование трехцентрового переходного состояния 5, в котором металл взаимодействует со связью  $R-X$ , происходит как прямой согласованный процесс. **Схема 3.**



**Схема 3. Согласованный механизм окислительного присоединения**

Было обнаружено, что данный механизм согласуется с большинством данных, полученных в ходе исследований стадии окислительного присоединения. В случае окислительного присоединения с участием  $Pd(0)L_2$

прямое образование окислительного аддукта в транс-конфигурации обычно считается запрещенным по симметрии. Недавно теоретическими исследованиями было доказано, что образование транс-комплексов непосредственно из дифосфин - палладий (0) невозможно. Таким образом, полученный четырехкоординатный квадратно-плоский комплекс изначально имеет цис-конфигурацию 6. Ожидается, что изомеризация его транс-изомера 7 будет происходить быстро. **Схема 4.**



**Схема 4. Изомеризация окислительного аддукта из цис-геометрии в транс-геометрию**

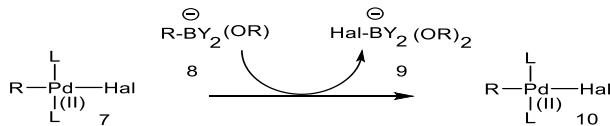
Эта изомеризация протекает легко, поскольку транс-изомер термодинамически более стабилен, что подтверждается тем, что комплексы транс-палладия (II) обычно наблюдаются и выделяются на этой стадии, в отличие от цис-комплексов. Были предложены три возможных механизма этой изомеризации:

- прямая перегруппировка через квазитетраэдрическое переходное состояние, возникающее в результате искажения четырехкоординатного комплекса;
- расщепление лиганда с перераспределением образующихся трехкоординированных комплексов и последующей повторной рекомбинацией лиганда;
- начальное включение дополнительного лиганда в координационную сферу палладия с образованием пятикоординированного интермедиата, последующее псевдовращение и потеря лиганда.

В теоретических исследованиях, проведенных, было обнаружено, что первый механизм обладает высоким энергетическим барьером из-за неблагоприятного образования квазитетраэдрического переходного состояния. Второй механизм показал значительно меньший энергетический барьер и оказался более предпочтительным. Плавный энергетический профиль также был получен для третьего механизма, что позволяет рассматривать образование пятикоординатного промежуточного компонента как возможное. Тем не менее, расчетные исследования, проведенные в работах, не подтвердили стабильность пятикоординатных промежуточных соединений. Экспериментальные данные подтверждают второй механизм как более вероятный, хотя кинетические результаты оказались усложнены образованием димерных частиц в среде и влиянием координирующих растворителей.

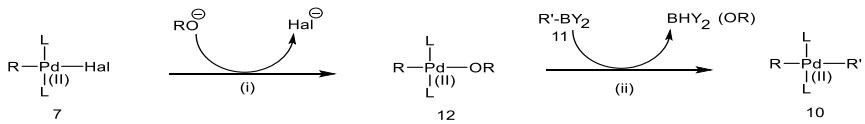
В то время как трансизомеризация традиционно рассматривается как необходимое условие для трансметаллирования, вычислительные исследования показали, что трансметаллирование может эффективно протекать, начиная с цисизомера.

**Трансметаллирование** - это процесс, при котором металлогорганические соединения реагируют с окислительным аддуктом, образовавшимся на предыдущей стадии, приводя к переносу второй органической группы на комплекс палладия. Трансметаллирование рассматривается как центральный этап реакции кросс-сочетания Сузуки. В соответствии с исходной моделью катализитического цикла, этот процесс заключается во взаимодействии между "активированным" арилборатанионом 8 и трансокислительным аддуктом 7, что приводит к формированию трансдиарилпалладиевого (II) комплекса 10, а также неорганической боратной соли 9, как побочного продукта (**Схема 5**).



**Схема 5. Стадия трансметаллирования с участием отрицательно заряженного арилборат-иона**

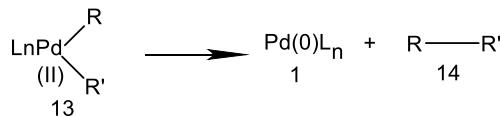
В рассматриваемом процессе основание играет ключевую роль в генерации арилборат-аниона 8, что повышает его нуклеофильные свойства. В отличие от ранее предложенной модели, альтернативный вариант катализитического цикла предполагает что замещение галогенид-иона в окислительном аддукте 7 основанием (RO-) как стадию, предшествующую трансметаллированию. За этим замещением (i) следует перенос арильной группы от нейтрального арилборного субстрата 11 к комплексу (оксо) палладия (II) 12 (ii). В этом контексте основание способствует образованию (оксо) палладия (II) 12, а не исключительно четвертичного борат-аниона 8. Эти (оксо)палладиевые (II) комплексы, как считается, являются более реакционноспособными по отношению к трансметаллированию, чем галогенидные комплексы арилпалладия (II) из-за повышенной полярности связи Pd-O, и как следствие, большей электрофильностью палладиевого центра. **Схема 6.**



**Схема 6. Стадия трансметаллирования**

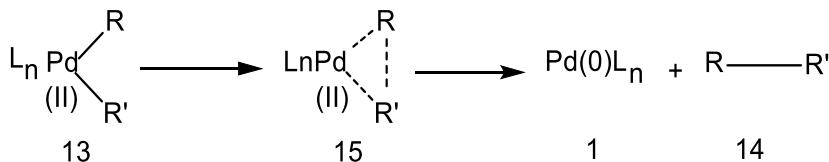
Масерасом и его коллегами были проведены недавние вычислительные исследования, направленные на изучение сложных механизмов катализитического цикла. В частности, DFT-моделирование стадии трансметаллирования показало, что "контрольная" реакция между нейтральной фенилбороновой кислотой и бромидным комплексом фенилпалладия (II) (в условиях отсутствия основания) сталкивается с чрезмерно высоким энергетическим барьером, что препятствует ее практической реализации.

**Восстановительное элиминирование** - проще говоря, восстановительное отщепление можно рассматривать как мономолекулярный процесс, в котором палладий (II) восстанавливается обратно до палладия (0) с одновременным удалением связанного биарильного продукта. **Схема 7.**

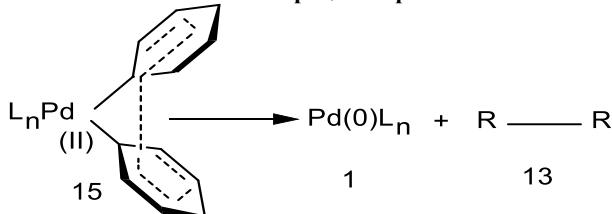


**Схема 7. Изомеризация транс-изомера в цис-изомер**

Затем регенерированная форма палладия (0) (1) способна повторно пройти стадию окислительного присоединения, завершая каталитический цикл. Этот процесс возможен только через цисконфигурацию комплекса диорганопалладия (II) (13) и протекает благодаря пониженной электронной плотности в центре палладия, а также увеличенному пространственному объему вокруг металла. Было теоретически показано что при использовании объемных, менее электронно-насыщенных фосфиновых лигандов, барьеры окислительного присоединения возрастают, в то время как барьеры для восстановительного элиминирования, напротив, снижаются. **Схема 8, 9.**

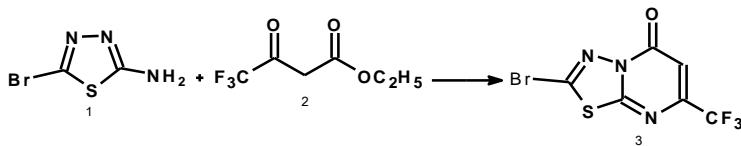


**Схема 8. Согласованный процесс образования связи С-С**



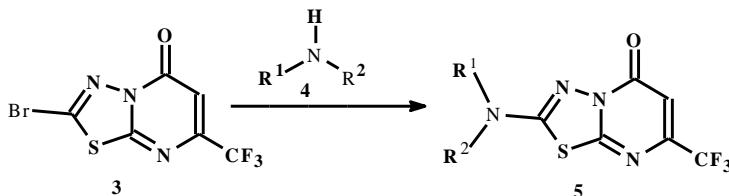
**Схема 9.  $\pi$ -арбитали в восстановительное элиминирование**

На основе 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина синтезировали новую серию фторированных производных пиримидина из 7-(трифторметил)-5Н-5 оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиримидина.



**Схема 10. Реакция циклокоонденсации соединений 1 и 2**

Для проведения дериватизации выполнялось нуклеофильное замещение брома с использованием аминов ( $1 + R^1R^2NH \rightarrow 5$  Схема 10) в качестве нуклеофилов, а также применялась палладий - катализируемая реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияуры.



**Схема 11. Получение соединения 5 из соединений 3 и 4**

Условия: амин (2 эквивалент), MeOH (растворитель), температура 20°C, 5 ч. **5** (выход): **a**)  $R^1=H, R^2=C_6H_5$  (91%); **b**)  $R_1=H, R_2=4-FC_6H_4$  (90%); **c**)  $R^1=H, R^2=3-MeOC_6H_4$  (60%); **d**)  $R^1=H, R^2=4-EtOC_6H_4$  (90%); **e**)  $R^1=H, R^2=4-iPrC_6H_4$  (87%); **f**)  $R^1=H, R^2=4-H_2NC_6H_4$  (65%); **g**)  $R^1=H, R^2=$ аллил (75%); **h**)  $R^1=H, R^2=nPr$  (30%); **i**)  $R^1=H, R^2=nBu$  (66%); **j**)  $R^1=H, R^2=nPent$  (72%); **k**)  $R^1=H, R^2=(Me)_2NCH_2CH_2$  (45%); **l**)  $R^1=Me, R^2=NH_2$  (51%); **m**)  $R^1=nBu, R^2=nBu$  (67%); **n**)  $R^1=Me, R^2=C_6H_5$  (50%).

Реакция ароматического нуклеофильного замещения проводилась с использованием 2 эквивалентов амина в метаноле (MeOH) в качестве растворителя. Процесс длился 5 часов при температуре 20°C. Выходы продуктов (5) варьировались в зависимости от структуры амина **5a**:  $R_1 = H, R_2 = C_6H_5$  (91%), **5b**:  $R_1 = H, R_2 = 4-FC_6H_4$  (90%), **5c**:  $R_1 = H, R_2 = 3-MeOC_6H_4$  (60%), **5d**:  $R_1 = H, R_2 = 4-EtOC_6H_4$  (90%), **5e**:  $R_1 = H, R_2 = 4-iPrC_6H_4$  (87%), **5f**:  $R_1 = H, R_2 = 4-H_2NC_6H_4$  (65%), **5g**:  $R_1 = H, R_2 =$ аллил (75%), **5h**:  $R_1 = H, R_2 = nPr$  (30%), **5i**:  $R_1 = H, R_2 = nBu$  (66%), **5j**:  $R_1 = H, R_2 = nPent$  (72%), **5k**:  $R_1 = H, R_2 = (Me)_2NCH_2CH_2$  (45%), **5l**:  $R_1 = Me, R_2 = NH_2$  (51%), **5m**:  $R_1 = nBu, R_2 = nBu$  (67%), **5n**:  $R_1 = Me, R_2 = C_6H_5$  (50%). Реакции с анилинами (5a-f) обеспечивают высокие выходы (60-91%), что указывает на их повышенную реакционную способность. Использование алкиламинов (5h-j) сопровождается снижением выходов, однако увеличение длины алкильной цепи (от  $n$ -Pr до  $n$ -Pent) приводит к их росту (с 30% до 72%). Для N-замещенных аминов (5k-n) характерны умеренные выходы (45-67%), что, по-видимому, обусловлено стерическими ограничениями. Сравнительно низкие выходы для метилгидразина (5l, 51 %) и N- метиланилина (5n, 50%) также отражают совокупное влияние стерических и электронных факторов на их реакционную способность. В целом установлено, что выбранные условия

реакции позволяют эффективно функционализировать соединение 3 особенно в случае ароматических аминов, что делает данный подход перспективным для получения широкого спектра новых производных. Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены с использованием данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и ИК-спектроскопии. В частности, для соединения 5a ( $\text{R}_1 = \text{H}$ ,  $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$ ) спектр ЯМР  $^1\text{H}$  был записан в  $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$  (диметилсульфоксид-д<sub>6</sub>), и наблюдались следующие характерные сигналы ( $\delta$ , м.д., Гц) 10.86 (с, 1H, NH) - сигнал протона аминогруппы, указывающий на наличие водородной связи, 7.64 (дд, 3J = 8.75 Гц, 4J = 1.12 Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) - сигналы ароматических протонов, характерные для замещённого бензольного кольца, 7.45 (т, 3J = 7.81 Гц, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) дополнительные сигналы ароматических протонов, 7.15 (т, 3J = 7.36 Гц, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) - сигнал протона в пара-положении бензольного кольца, 6.86 (с, 1H,  $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$ ) - сигнал протона гетероциклического фрагмента, связанного с ароматическим кольцом.

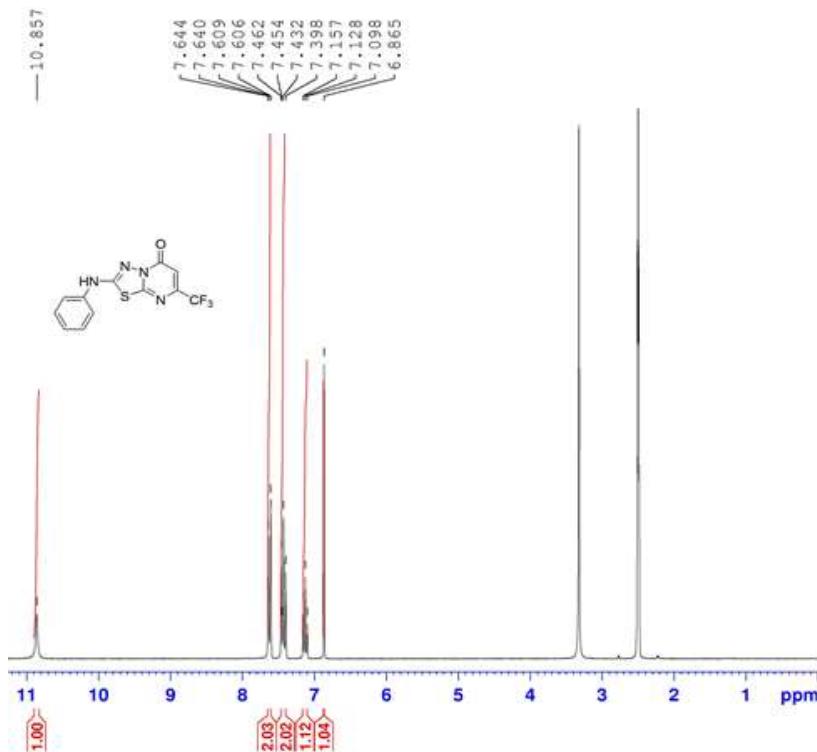


Рисунок 1. - Спектр протонного магнитного резонанса (ЯМР  $^1\text{H}$ ) 2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-триазоло[3,2-*a*]пиримидин (5a) в дейтерированном диметилсульфоксиде ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )

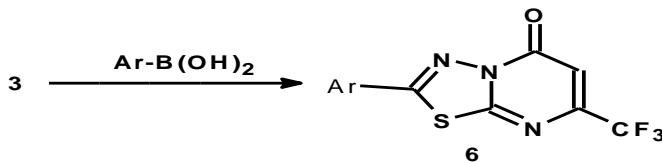


Схема 12. – Синтез соединения 6 на основе 3

Условия: Ar-B(OH)<sub>2</sub> (1.1 эквивалент), Pd(OAc)<sub>2</sub> (10 моль%), Xantphos (2.0 эквивалент), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.0 эквивалент), 1,4-диоксан (растворитель), 100°C, 16 ч. **6** (выход): **a**) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (90%); **b**) 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (81%); **c**) 2-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (75%); **d**) 4-EtC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (66%); **e**) 3,5-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (60%); **f**) 3,4-(Me)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (63%); **g**) 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (78%); **h**) 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%); **i**) 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (45%); **j**) 3,5-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (88%); **k**) 2,3-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> (35%); **l**) 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90%); **m**) 2-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (40%); **n**) 2-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (51%); **o**) 3-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%); **p**) 3-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (55%); **q**) 4-F<sub>3</sub>COC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60%); **r**) 3-NCC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (55%); **s**) 3-N<sub>2</sub>OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%); **t**) 3-H<sub>5</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (70%).

Реакционная способность системы снижалась в следствии выраженных стерических эффектов, возникающих при использовании орто-замещенных арилбороновых кислот, что обусловливало уменьшение выходов целевых продуктов. В тоже время арилбороновые кислоты, содержащие электронодонорные заместители, демонстрировали более высокую эффективность, поскольку увеличение электронной плотности на ароматическом кольце повышало их нуклеофильность и соответственно, способствовало более результативному протеканию реакции.

Таким образом, реакция Сузуки-Мияуры оказалась эффективным методом для функционализации соединения 3, особенно в случае арилбороновых кислот с электроноизбыточными заместителями. Для структурной идентификации всех синтезированных соединений серии **6** был использован комплекс спектроскопических методов, включая ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на протонах (<sup>1</sup>H) и углеродах (<sup>13</sup>C), а также инфракрасная спектроскопия (ИК). Данные методики обеспечили детальный анализ структуры полученных продуктов и подтвердили их идентичность. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6a**, зарегистрированном в CDCl<sub>3</sub> ( $\delta$ , м.д., Гц, рисунок 2), наблюдались характерные сигналы, соответствующие протонам ароматической и гетероароматической систем 107.8 (к,  $^3J = 3.06$  Гц, CH<sub>Het-ар</sub>), 120.4 (к,  $^1J = 275.11$  Гц, CF<sub>3</sub>), 127.8, 128.04, 129.7 (CH<sub>Ar</sub>), 130.7 (C<sub>Ar</sub>), 152.1 (к,  $^2J = 36.30$  Гц, C-CF<sub>3</sub>), 156.17, 160.83, 163.41 (C<sub>Ar</sub>), 7.99 (д,  $^3J = 7.85$  Гц, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7.53–7.67 (м, 3H, CH<sub>Ar</sub>), 6.86 (с, 1H, CH<sub>Het-ар</sub>). В спектре ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>) соединения **6a** были идентифицированы сигналы, соответствующие углеродным атомам ароматического и гетероароматического фрагментов 107.79 (CH<sub>Het-ар</sub>), 120.41 (CF<sub>3</sub>), 127.91, 128.04, 129.75 (CH<sub>Ar</sub>), 130.69 (C<sub>Ar</sub>), 151.10 (C-CF<sub>3</sub>), 156.17, 160.84, 163.42 (C<sub>Ar</sub>). Полученные спектроскопические данные находятся в полном соответствии с предполагаемой структурой соединения **6a** и подтверждают её корректность, что согласуется с литературными данными для аналогичных химических систем.

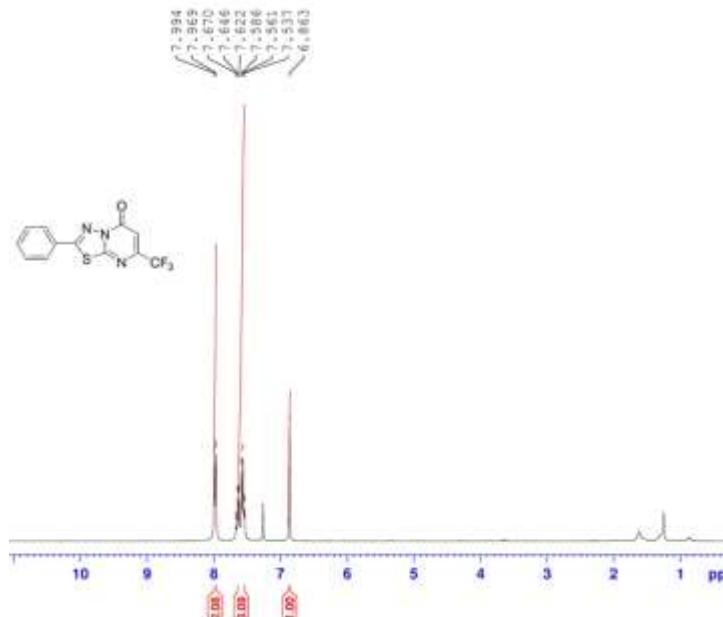


Рисунок 2. -  $^1\text{H}$  ЯМР спектр 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6а) в  $\text{CDCl}_3$

Установлено, что синтезированные производные проявляют эффективную, однако неселективную ингибирующую активность в отношении обоих изоферментов щелочной фосфатазы (AP). Арилированные тиадиазолпиримидиновые соединения демонстрируют более высокую ингибирующую активность по сравнению с 2-аминотиадиазолпиримидинами (таблица 1). Данные молекулярного докинга подтверждают способность исследованных соединений взаимодействовать с ключевыми аминокислотными остатками целевого фермента.

#### Молекулярное моделирование взаимодействия производных с активными центрами изоферментов щелочной фосфатазы человека (h-TNAP и h-IAP)

Молекулярное моделирование стыковки (докинг) было выполнено с целью анализа предпочтительной ориентации наиболее активных соединений в активных центрах изоферментов человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP) и кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP). На рисунке 3 представлена модель предполагаемого взаимодействия соединения 6а с аминокислотными остатками активного центра фермента h-TNAP. Согласно результатам моделирования, образуется семь значимых межмолекулярных контактов, включая четыре водородные связи (обозначены зелёными пунктирными линиями) и три  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия (розовые пунктирные линии). Карбонильная группа пиримидинового фрагмента формирует водородные связи с остатками

His154 и Arg167. Кроме того, атомы азота тиадиазольного и пиримидинового колец участвуют в образовании водородных связей с Arg151 и His434 соответственно. Такое множествоное взаимодействие различных функциональных групп молекулы ба с ключевыми аминокислотами активного центра h-TNAP, по-видимому, обуславливает её выраженную ингибирующую активность.

Исследования молекулярной стыковки соединения ба с моделью активного центра кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) (рисунок 4) показали наличие трёх устойчивых водородных связей и четырёх  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий с ключевыми аминокислотными остатками фермента. В частности,  $\pi$ - $\pi$  взаимодействия были обнаружены между ароматическими кольцами фенильным, пиримидиновым и тиадиазольным соединения ба и остатками His320 и His317. Карбонильная группа ба формирует две водородные связи с остатками Arg150 и His153, в то время как дополнительная водородная связь вовлекает атом кислорода боковой цепи в аналогичное взаимодействие. Комбинация этих взаимодействий указывает на высокую степень структурной и химической совместности соединение ба с активным центром h-IAP, что вероятно определяет еще выраженную ингибирующую активность и селективность. В сочетании с повышенной липофильностью обусловленной присутствием трифторметокси группы, эти взаимодействия объясняют высокую эффективность и направленное действие соединение ба на h-IAP. Анализ полученных данных подчёркивает значимость водородных связей и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий в стабилизации лиганд-фермент и подтверждает ключевую роль пространственной и химической структуры лиганда в определении его ингибирующей активности и селективности. Эти результаты могут быть использованы для дальнейшей рациональной оптимизации структуры соединений с целью создания более эффективных ингибиторов щелочных фосфатаз.

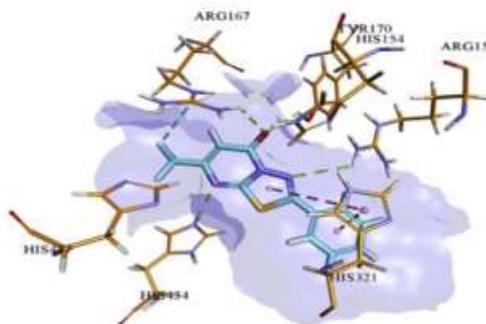
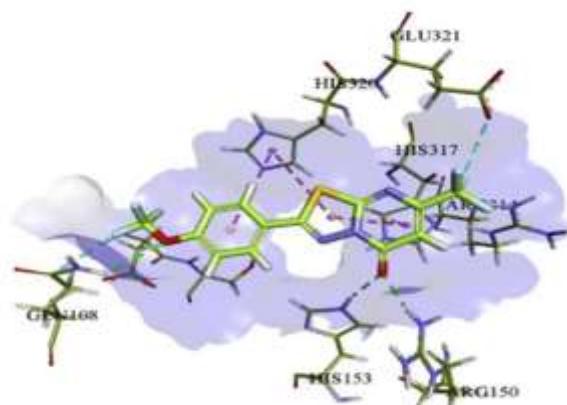


Рисунок 3. -Модель предполагаемого связывания соединения ба (голубой) с активным центром фермента h-TNAP (золотой). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями,  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями

В ходе молекулярного докинга показано, что соединение 6а стабильно удерживается в активном центре фермента h-TNAP за счёт формирования ряда специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 3). Лиганд образует несколько водородных связей с аминокислотными остатками ARG151, ARG167, HIS321 и HIS434, что обеспечивает стабильную ориентацию молекулы в катализитической полости. Кроме того, ароматические кольца соединения вовлечены в  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия с остатками HIS154 и TYR170, усиливающими гидрофобное связывание. Такое сочетание полярных и  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий способствует прочной фиксации соединения 6а в активном центре и указывает на его потенциальную способность ингибировать фермент h-TNAP.



**Рисунок 4. -Модель предполагаемого связывания соединения 6а (светло-зелёный) с активным центром фермента h-IAP (маслиновый). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями,  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями**

Молекулярное моделирование показало, что соединение 6а прочно фиксируется в активном центре фермента человеческой кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) за счёт комплекса специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 4). Результаты молекулярного докинга показывают, что лиганд формирует устойчивый комплекс в катализитической полости фермента, положение которого стабилизируется системой направленных водородных связей и гидрофобных взаимодействий. В частности, молекула соединения формирует серию водородных связей с аминокислотными остатками GLU108, ARG150, HIS317, HIS326 и GLU321, которые стабилизируют ориентацию лиганда и способствуют его точному позиционированию вблизи активных центров.

Исследования дополнительно показали, что ароматический фрагмент соединение 6а вовлечён в  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий с остатками HIS153, что усиливает гидрофобное взаимодействие и способствует дополнительной стабилизации комплекса. Это взаимодействие играет

существенную роль в удержании лиганда в оптимальной конформации и предотвращает его смещение из активного центра фермента. Анализ межмолекулярных взаимодействий демонстрирует, что комплекс водородных связей  $\pi$ - $\pi$ -взаимодействий и электростатических эффектов формирует термодинамически стабильную конфигурацию комплекса, в которой молекула б6 устойчиво закрепляется в каталитической полости фермента. Это позволяет предположить, что соединение демонстрирует высокую сродство к h-IAP и способно ингибировать его каталитическую активность посредством блокирования доступа субстрата к активному центру.

Таким образом, результаты молекулярного моделирования не только подтверждают структурную комплементарность между соединением б6 и ферментом h-IAP, но и демонстрируют механистическую основу их взаимодействия. Полученные данные могут служить фундаментом для дальнейшего рационального дизайна более эффективных и селективных ингибиторов h-IAP с улучшенными фармакологическими характеристиками.

Таблица 1. - Ингибирование щелочных фосфатаз (h-TNAP и h-IAP)

Сер.номер $IC_{50} \pm SEM (\mu M)$	Соединение	h-TNAP	h-IAP
1	5c	0,37±0,06	0,44±0,07
2	5d	1,58±0,11	0,02±0,16
3	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
4	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
5	5g	0,29±0,03	0,89±0,07
6	5h	1,44±0,14	0,31±0,01
7	5i	0,88±0,09	0,71 ±0,07
8	5j	0,61±0,05	0,76±0,06
9	5k	0,45±0,04	3,75±1,02
10	5l	2,02±0,17	2,22±0,06
11	5m	1,53±0,13	4,63±1,16
12	6a	0,21±0,02	0,43±0,07
13	6b	1,06±0,05	0,36±0,04
14	6d	>100	4,55±1,08
15	6e	0,52±0,08	0,46±0,05
16	6f	0,54±0,11	1,75±0,14
17	6g	0,28±0,02	0,48±0,02
18	6i	3,48±0,25	>100
19	6g	1,15±0,16	0,76±0,12
20	6l	0,93±0,12	0,79±0,15
21	6m	4,52±0,91	>100
22	6n	>100	>100
23	6o	1,39±0,1	0,74±0,09
24	6p	0,52±0,08	0,68±0,03
25	6q	>100	0,24±0,02
26	6r	0,56±0,04	1,12±0,26
27	6s	0,62±0,02	0,48±0,04
28	6t	1,12±0,25	1,67±0,25
Левамизол		19,2±0,1	-
L-Фенилаланин		-	80,02±1,1

Примечание: Значения выражены, как среднее значение - SEM и n = 3.

$IC_{50}$  - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента.

Наличие атома фтора в фенильном кольце и его позиция оказывают значительное влияние на ингибирующую активность соединений. В орто-замещённом фторсодержащем соединении 6p наблюдалось полное отсутствие ингибирующей активности по отношению к h-TNAP и h-IAP, что может быть связано со стерическим препятствием в активном центре. В то же время мета-производное 6o проявило заметное ингибирирование обоих изоферментов, а сравнение его с 6p позволило выявить влияние пространственного расположения заместителей. Особенно примечательным оказалось соединение 6q, содержащее пара-трифторметоксигруппу, которое показало наивысшую активность и селективность в отношении h-IAP, вероятно, за счёт благоприятного сочетания липофильности и электронных эффектов. Производные с нитро- и циангруппами (6r-6t) также проявили ингибирирование, но их эффективность уступала 6q. Таким образом, структурные особенности арильных заместителей существенно влияют на уровень и изоферментную избирательность ингибирирования.

Таким образом, выявленные зависимости между структурой и активностью подтверждают, что 2-арилзамещённые 7-(трифторметил)-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a] пиrimидины представляют собой перспективную структурную основу для селективного ингибирирования щелочных фосфатаз.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 2-бromo-7-(трифторметил)-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиrimидин является универсальным исходным соединением для реакций нуклеофильного ароматического замещения ( $S_nAr$ ) и кросс-сочетания по методу Сузуки–Мияуры, что подтверждает его широкие возможности для дальнейшей функционализации **[4-A, 3-A, 5-A, 7-A, 10-A]**.
2. Синтезированные 2-замещённые производные характеризуются стабильностью и высокой выходностью, что подтверждает эффективность применённых методов синтеза и пригодность полученного ядра для дальнейших химико-биологических исследований **[1-A, 3-A, 6-A, 10-A, 14-A]**.
3. Фармакологическое исследование *in vitro* показало способность синтезированных соединений ингибировать изоформы щелочной фосфатазы (h-TNAP и h-IAP), при этом отмечена относительно низкая селективность между мишениями, что требует дальнейшей оптимизации молекулярной структуры для повышения специфичности действия **[4-A, 6-A, 12-A, 14-A]**.
4. Соединения 5h и 6b выделены как наиболее перспективные кандидаты для разработки селективных ингибиторов щелочной фосфатазы и обладают потенциалом стать лид-структурами для создания терапевтических агентов **[1-A, 2-A, 12-A, 13-A]**.
5. Молекулярное моделирование позволило идентифицировать ключевые аминокислотные остатки ферментов, вовлечённые во взаимодействие с

ингибиторами, что обеспечивает понимание механизма связывания и создаёт основу для рационального дизайна более эффективных и селективных соединений, а также направляет дальнейшие исследования в области органической химии и молекулярного моделирования [2-А, 6-А, 7-А, 5-А, 14-А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Синтезированные производные 2-бром-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина обладают ингибирующей активностью в отношении изоформ щелочной фосфатазы (h-TNAP и h-IAP). Эти соединения могут служить основой для разработки новых потенциальных ингибиторов фермента, особенно с учётом их высокой активности в микромолярном диапазоне. Полученные результаты могут быть применены на начальных этапах поиска кандидатов в лекарственные препараты для терапии заболеваний, ассоциированных с патологической активностью TNAP.
2. Молекулярное моделирование (докинг) позволила детально охарактеризовать взаимодействия активных соединений с катализитическим сайтом ферментов. Полученные структурные сведения могут быть использованы в качестве основы для рационального проектирования и целенаправленной структурной оптимизации молекул с целью повышения избирательности к патологически значимым изоформам щелочной фосфатазы. Предполагаемые модификации способны улучшить фармакологический профиль соединений и минимизировать их потенциальную токсичность.
3. Соединения, синтезированные в ходе исследования, показали выраженную активность в микромолярном диапазоне концентраций, что указывает на их потенциальную пригодность для дальнейшей оценки эффективности. Эти соединения могут быть протестированы *in vitro* на различных клеточных линиях, а также *in vivo* в экспериментальных моделях, имитирующих патологические состояния, ассоциированные с избыточной активностью TNAP.
4. Возможность применения в фундаментальных биомедицинских исследованиях. Синтезированные тиадиазолопиrimидины представляют интерес не только как потенциальные лекарственные средства, но и как инструменты для изучения роли щелочной фосфатазы в биологических процессах. Их можно использовать в модельных экспериментах для изучения механизма действия фермента, его регуляции, а также для оценки влияния ингибирования фермента на физиологические и патологические процессы.
5. Использование разработанных синтетических подходов в органическом и медицинском синтезе. Методы синтеза, разработанные и оптимизированные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы для получения широкого спектра функционализированных гетероциклических соединений. Эти подходы

применимы в практическом органическом синтезе, в том числе для создания библиотек соединений в рамках программ по высокопроизводительному скринингу потенциально биологически активных молекул.

6. Создание базы для разработки отечественных биоактивных соединений. Проведённое исследование может стать частью долгосрочной стратегии развития национальной фармацевтической науки, направленной на разработку новых биоактивных молекул, особенно в странах с ограниченными ресурсами. Полученные данные могут использоваться в образовательных, исследовательских и прикладных целях в рамках научных программ и при подготовке специалистов в области органической и медицинской химии.

## **I. Статьи, опубликованные в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан**

**[1-А] Мамадшоева С.С.** О биологической активности производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина / Халикова М.Дж., Мамадшоева С.С., Наимов И.З., Рахимов И.Ф., Куканиев М.А., Сафаров С.Ш // Медицинский вестник Национальной академии наук Таджикистана – 2022. Т. XII, № 3. С. 108–116.

**[2-А] Мамадшоева С.С.** Синтез и ингибирующее свойство 8-замещенных-3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинов / Амрохонов А. С., Мамадшоева С.С., Джафари Б., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Рахимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2022. С. 116–128.

**[3-А] Мамадшоева С.С.** Получение 2-амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина / Халикова М.Дж., Наимов И.З., Сафаров С.Ш., Мамадшоева С.С., Джафари Б., Лангер П., Самихов Ш.Р // Вестник педагогического университета (Естественные науки). Издание Таджикского государственного педагогического университета им. С. Айни – 2021. № 3–4 (11–12). С. 292–300.

**[4-А] Мамадшоева С.С.** Щелочные фосфатазы — нетрадиционные иммунные белки / Мамадшоева С.С., Джафари Б., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Рахимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2021. № 4. С. 152–162.

**[5-А] Мамадшоева С.С.** 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины как селективные ингибиторы щелочных фосфатаз (TNAP, IAP), энтопо-нуклеотидтрифосфат-гидролаз (ENTPDase 1,2,3,8), дипептидилпептидазы-4 (DPP-4) / Джафари Б., Мамадшоева С. С., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Наука и инновация – 2020. № 4. С. 222–231.

**[6-А] Мамадшоева С.С.** Щелочные фосфатазы (APs), 2-замещённые-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины как ингибиторы фосфатазы: синтез, структура-активность, молекулярный докинг / Джафари Б., Мамадшоева С. С., Халикова М.,

Саидов А.А., Самихов Ш. Р., Рахимов И. Ф., Лангер П., Сафаров С. Ш // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук – 2020. № 2. С. 177–186.

[7-А] **Мамадшоева С.С.** Получение 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина / Мамадшоева С. С., Джаджарий Б., Халикова М. Дж., Наимов И. З., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук – 2020. № 4. С. 242–252.

## **II. Список работ в материалах международных конференций**

[8-А] **Мамадшоева С. С.** Палладий каталитические реакции кросс-сочетания Сузуки–Мияура для синтеза новых производных гетероциклических систем и их механизмы / Холов М.Ш., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Материалы международной научно-практической конференции «Большие данные и искусственный интеллект в развитии науки, промышленности и общества» (16–17 октября 2025 г.). С. 443–445.

[9-А] **Мамадшоева С. С.** Синтез, молекулярный докинг и изучение биологической активности 2-арилированные 12Н-бензотиазоло[3,2-в]хиназолин-12-онов против моноаминоксидаз / Наимов И. З., Гайбизода М. К., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Материалы международной научно-практической конференции «Большие данные и искусственный интеллект в развитии науки, промышленности и общества» (16–17 октября 2025 г.). С. 392–395.

[10-А] **Мамадшоева С.С.** Влияние структуры арилбороновых кислот и условий реакции на эффективность кросс-сочетания Сузуки–Мияуры при синтезе производных 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидина / Мамадшоева С.С., Халикова С., Сафаров С.Ш // Материалы международной научно-практической конференции «Роль искусственного интеллекта в промышленности, энергетике, строительстве, транспорте, медицине, сельском хозяйстве, цифровизации экономики и инновационном развитии Таджикистана» посвящённой объявлению 2025–2030 годов «Годами развития цифровой экономики и инноваций» (2–3 мая 2025 года), С.138–142.

[11-А] **Мамадшоева С.С.** 2-Бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиримидин-4-он — субстраты для палладий-катализируемой реакции кросс-сочетания Сузуки–Мияуры / Мамадшоева С. С., Холов М. Ш., Бехзод Д., Халикова М. Дж., Саидов А., Рахимов И., Самихов Ш. Р., Петер Л., Сафаров С. Ш // Материалы III международной научнопрактической конференции на тему: «Развитие химической науки и области их применения», посвященной 80-летию памяти д.х.н., член-корр. нант, профессора Кимсанова Бури Хакимовича (10 ноября 2021 г.). С. 91–97.

[12-А] **Мамадшоева С.С.** Получение и ингибирующие свойства новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина как потенциальных ингибиторов Н-TNAP, Н-IAP / Мамадшоева С.С., Джаджарий Б., Халикова М.Дж., Карамбахшоев Х.З.,

Саидов А.А., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш // Материалы II Международной научно-практической конференции «Роль женщин-ученых в развитии науки, инноваций и технологий» – 2021. С. 163–170.

**[13-А] Мамадшоева С.С.** Палладий-катализируемая реакция Сузуки-Мияуры для некоторых S- и N-содержащих гетероциклов / Амрохонов А.С., Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Бехзод Д., Халикова М.Дж., Самихов Ш.Р., Петер Л., Сафаров С.Ш // Сборник статей первой международной научно-практической конференции “Перспективы развития исследований в области химии координационных соединений и аспекты их применения”, посвященной памяти профессора Баситовой Саодат Мухаммедовны, 80- летию со дня рождения и 60-летию педагогической и научно-исследовательской деятельности доктора химических наук, профессора Азизкуловой Онаджон Азизкуловны. (30-31 марта 2022 г) - С. 247–251.

**[14-А] Мамадшоева С.С.** Ингибирующие свойства 7-(трифторметил)-5-оксо-5н -1,3,4- тиадиазоло [3,2-а] пиrimидинов / Джадарии Б., Мамадшоева С. С., Наимов И. З., Халикова М. Дж., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Международный симпозиум по инновационному развитию науки. **2020.** - С. 209-211.

**АКАДЕМИЯ И МИЛЛИИ ИЛМХОИ ТОЧИКИСТОН**  
Институти химияи ба номи В.И. Никитин  
Маркази илмӣ-такиқотии экология ва муҳити зисти  
Осиёи Марказӣ (Душанбе)

*ТДУ 54.057:547*  
*ТКБ 24.1+24.127+24.2*  
*М-24*

*Бо ҳуҷуқи дастнавис*



**МАМАДШОЕВА САКИНА САЛОМАТШОЕВНА**

**СИНТЕЗИ ҲОСИЛАҲОИ 2-БРОМ-7-(СЕФТОРМЕТИЛ)-5-ОКСО-5Н-  
1,3,4-ТИАДИАЗОЛО[3,2-А]ПИРИМИДИН ВА ҲУСУСИЯТҲОИ  
ИНГИБИТОРИИ ОНҲО НИСБАТ БА ФОСФАТАЗАҲОИ ИШҶОРӢ  
(AP)**

**АВТОРЕФЕРАТИ**

**диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии номзадӣ  
илмҳои химия аз руи ихтисоси  
02.00.03 – Химияи органикӣ**

**Душанбе – 2025**

Рисола дар озмоишгохи "Химия пайвастагиҳои гетеросиклӣ" - и Институти кимиёи ба номи В.И. Никитини АМИТ ичро шудааст ва озмоишгоҳи "Экология ва геология" – и Маркази илмӣ-таҳқиқоти экология ва муҳити зисти Осиёи Марказӣ (Душанбе)

Роҳбари илмӣ:

**Сафаров Сайфидин Шахобидинович** – доктори илмҳои химия, мудири лабораторияи бойгардонии маъдани Институти химияи Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон

Муқарризони расмӣ:

**Бандаев Сироджиддин Гадоевич** – доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи органикӣ биологии Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С.Айнӣ

**Ю Валентина Константиновна** – доктори илмҳои химия, профессор, мудири лабораторияи химияи моддаҳои доруҳои синтетикӣ ва табӣ дар ЧС «Институти илмҳои химияи ба номи А.Б. Бектурӯв», ш. Алматы, Ҷумҳурии Қазоқистон.

Муассисаи пешбар: **МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино».**

Ҳимояи диссертатсия санаи «26» феврали соли 2026 соати 13:00 дар маҷлиси шурои диссертатсионии 6Д.КОА-010 - назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон баргузор мегардад. Суроғ: 734025, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. Е - mail: [nazira64@mail.ru](mailto:nazira64@mail.ru); [info@tnu.tj](mailto:info@tnu.tj)

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишонии 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17 ва дар сомонаи расмии [www.tnu.tj](http://www.tnu.tj) шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «\_\_\_\_\_» соли 2025 фиристода шудааст.

Котиби илмии шурои диссертатсионӣ,  
номзади илмҳои химия, дотсент



Бекназарова Н.С.

## МУҚАДДИМА

**Мубрамии мавзуи таҳқиқот.** Афзоиши равандҳои ҷаҳонишавӣ бо ҳамроҳии афзоиши ҷараёнҳои муҳоҷират ба ҳаробшавии вазъи Ҷекосистемаҳои табиӣ оварда мерасонад. Ин тағиротҳо таъсири омилҳои номатлуби берунаву доҳилӣ ба организми инсон таъсири манғӣ мерасонанд. Афзоиши бемориҳои аҳолӣ бо таъсири омилҳои физикий, химиявӣ ва биологӣ инҷунин фаъолшавии механизмҳои патологӣ алоқаманд мебошад. Дар натиҷа бемориҳои гуногун ба монанди ихтилиоли равонӣ, бемориҳои дилу раг, саратон ва бемориҳои сироятӣ пахн шуда, афзоиш мейбанд.

Таҳқиқоти мазкур дар таҳияи доруҳои нави фармакологӣ [5-8] нақши муҳим мебозад. Маълум аст, ки 90% доруҳои муосирро пайвастагиҳои гетеросиклӣ ташкил медиҳанд. Ба омӯзиши механизмҳои амалии ин пайвастагиҳо диккати маҳсус дода мешавад, ки ба фаҳмиши дақиқи равандҳои химиявӣ мусоидат мекунад ва рушди самти илмиро ба монанди химияи органикӣ тақвият мебахшанд. Дар илми муосир технологияҳои скрининги баландсифат (High - Throughput Screening, HTS) ва химияи комбинатсионӣ нақши муҳим мебозад. Ин усулҳои нави муосир оптимизатсия ва инҷунин дарёфт намудани пайвастагиҳои фаъоли биологӣ, таҳлили зиёди соҳторҳои пайвастагиҳои химиявиро дар мудати кутоҳ ва босуръат ба анҷом мерасонанд. Соҳторҳои бадастомада барои таҳияи доруҳои нав асос ёфтаанд [9-11], ки қисме аз онҳо аллакай дар амалияи клиникӣ истифода бурда шудаанд. Марҳилаи муосири рушди химия ба дастовардҳои илми химия такъя намуда, барои таҳияи моддаҳои нави фармакологӣ асос мебошанд.

Дар ин замина, гетеросиклҳои нитрогендор, аз ҷумла пириимидинҳо, арзиши маҳсуси илмӣ доранд. Ин пайвастагиҳо үнсурҳои муҳими соҳторӣ мебошанд ва дар равандҳои биохимиявии дар организмҳои зинда руҳдода нақши қалидӣ доранд.

Пуринҳо - молекулаҳои асосии органикӣ буда дар организм вазифаҳои муҳимро иҷро менамоянӣ. Онҳо дар интиқол ва нигоҳдории иттилооти генетикӣ, тавлиди энергия ва танзими як қатор равандҳои биохимиявӣ нақши асосӣ мебозанд. Номутавозунӣ дар мубодилаи пуринҳо метавонад боиси рушди бемориҳои гуногун, аз ҷумла подагра, гиперурекимия ва як қатор бемориҳои марбут ба вайроншавии ферментативии мубодилаи пуринҳо оварда мерасонад. Аз ин рӯ, омӯзиши механизмҳои фаъолияти пуринҳо барои рушди минбаъдаи тибби муосир аҳамияти назаррас доранд.

Фрагменти индолӣ системаи гетероароматии бисиклиро ифода мекунад, ки ҳамчун үнсури соҳторӣ дар доираи васеи молекулаҳои биогении табиӣ мавҷуд мебошад. Ба ин турӯҳ аминокислотаи

триптофан, фитогормони гетероауксин (кислотаи индолилсиркoi), инчунин триптаминҳои гуногуни аз ҷиҳати биологӣ ғаъъол ва алкалоидҳои табии доҳил мешаванд. Аҳамияти биологии фрагменти индолӣ аз қобилияти он ба таъсири гуногун ва тағйироти конформатсионии соҳтори биомолекулаҳо вобаста аст.

Ҳалқаи тиазолӣ, ки соҳтори он пайвастагии гетеросиклиро бо атоми сулфур ва атоми нитроген дар ҳалқаи панҷузвӣ ифода мекунад, дар як қатор молекулаҳои биогенӣ мавҷуд аст. Ҳалқаи тиазолӣ дар таркиби витамини В<sub>1</sub>, пенисиillin ва ферменти карбоксилаза мавҷуд буда, дар раванди мубодилаи моддаҳо ва физиологии онҳо нақши муҳим мебозад. Ҳосилаҳои тиазол, ба монанди сулфатиазолҳо, низ аҳамияти назарраси фармакологӣ доранд ва дар тиб ҳамчун воситаҳои зиддимикробӣ истифода бурда мешаванд.

Хинозолинҳо низ яке аз пайвастагиҳои муҳими гетеросиклӣ ба шумор мераванд. Алкалоидҳои табиии маъруф, ба монанди пеганин, ки ҳамчун воситаи зиддихолинэстеразӣ истифода мешавад ва фебрифугин, ки дорои таъсири пуркувати зиддивабай мебошад, ба ин гурӯҳ доҳил мешаванд. Ҳосилаҳои синтетикии хинозолин, аз қабили метаквалон (воситаи психотропӣ), хинетазон (диуретик), празозин (барои табобати бемориҳои дилу раг) ва аналоги эфавиренз (доруи зиддивирусӣ), низ дар тиб ба таври васеъ истифода бурда мешаванд [11-13].

**Дарачаи коркарди кори диссертатсионӣ.** Дар замони мусир, пайвастагиҳои гетеросиклӣ, маҳсусан гетеросиклҳои нитрогендор, яке аз пайвастагиҳои омӯхташаванда ва серталаб дар соҳаи химияи органикӣ ва тибӣ, инчунин фармакология ба шумор мераванд. Ғаъолияти баланди биологии онҳо истифодаи васеи онҳоро ҳамчун фрагментҳои соҳторӣ дар таркиби доруҳо муайян менамояд. Ҳамзамон, новобаста аз сатҳи баланди таҳияи ин самт дар мачмӯъ, баъзе соҳтори гетеросиклҳо то ҳол таҳқиқоти пурраро фаро нағирифтаанд. Маҳсусан, ҳосилаҳои 2-бром-7-(сифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидин ва аналогҳои онҳо ба таври кофӣ омӯзиш наёфтаанд. Ғаъолияти биологии ин гурӯҳи пайвастагиҳо, аз ҷумла қобилияти эҳтимолии онҳо ҳамчун ингибиторҳои фосфатазаҳои ишқорӣ, низ то ҳол кофӣ таҳқиқ нашудаанд. Бо вуҷуди пешрафти назаррас дар омӯзиши соҳторҳои гетеросиклӣ, соҳаи тиадиазолопиrimидинҳо аҳамияти калони илмӣ ва амалӣ дошта, таҳқиқоти минбъдаи ҳамаҷонибаро талаб менамояд, ки ба коркарди усулҳои синтез ва муайянсозии самтҳои ояндадори истифодаи онҳо ҳамчун пайвастагиҳои биологии ғаъъол равона гардидаанд.

Ҳамин тавр, химияи пайвастагиҳои гетеросиклии нитрогендор барои тиб аҳамияти бузург доранд, зеро бисёре аз ин молекулаҳо асоси таҳияи доруҳои самарабаҳаш ва гуногунҳадаф мебошанд. Дар ин мавзӯъ диккат ба аҳамияти ҳосилаҳои мураккаб ва соҳтори пайвастагиҳои

гетеросиклии нитрогендор равона шудааст. Ин молекулаҳо ба моддаҳои табий монанд буда доираи васеи таъсири биологиро нишон медиҳанд. Гуногуни хусусиятҳои онҳо ин ҳосилаҳоро номзадҳои умебахш барои хосилкунии пайвастагиҳои нав месозанд, ки қобилияти таъсир ба равандҳои физиологӣ дар организмро доранд.

Раванди аннелиронӣ ин пайвастшавии соҳторҳои гуногуни гетеросиклӣ, ки ба як пайвастагии мураккаб, молекулаи поликонденсатсияшуда мебошад. Ин пайвастагиҳо, ки дорои геометрияи ҳамвор ва соҳтори электронии маҳсус мебошанд, хусусияти беназири физикӣ-химиявӣ ва биологӣ нишон медиҳанд. Омезиши унсурҳои фармакофории табииати гуногун имконият медиҳад, ки моддаҳои ба даст овардашуда аз руи хосиятшон аз моддаҳои ибтидой фарқ мекунанд.

Ҳамин тавр, метавон гуфт, ки ҳосилаҳои синтетикӣ ва конденсатсияшудаи гетеросиклҳо соҳтори асосии молекулавӣ барои таҳияи доруҳои нав мебошанд. Хусусияти нодири онҳо имконият медиҳанд, ки доруҳои таҳия мешаванд, ки хусусиятҳояшон аз имкониятҳои доруҳои мавҷуда фаротар буда, дурнамоҳои навро барои муолиҷаи бемориҳои гуногун мекушоянд.

**Робитай таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзузъҳои илмӣ.** Таҳқиқоти анҷомдодашуда бевосита ба самтҳои асосии илмӣ дар соҳаи химияи органикӣ ва тиббӣ, ҳамчунин фармакология марбут мебошад. Хусусан, кори илмӣ ба масъалаҳои ҷории муайянкардаи таҳти ихтисоси 02.00.03 – Химияи органикӣ мувофиқат мекунад ва усулҳои мусосири таҳияи пайвастҳои биологии фаъолро дар асоси системаҳои гетеросиклӣ инъикос менамояд. Ҳосилкунии пайвастагиҳои нави 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин ва омӯзиши фаъолияти ингибитории онҳо нисбат ба фосфатазаҳои ишқорӣ бевосита ба самти таҳқиқоти асосӣ ва амалӣ марбут аст. Аз ин рӯ, ин таҳқиқот ба контексти умумиилмии таҳияи мусосири кимиёй-фармасевтӣ ҳамроҳ шуда ва саҳми хешро ба рушди асосҳои методологӣ барои ҳосил кардан ва арзёбии молекулаҳои нави умебахши доруӣ аз навъи гетеросиклӣ мегузорад. Ин рисолаи илмӣ доир ба натиҷаҳои бадастомада дар раванди синтез ва озмоиши биологии пайвастҳои гетеросиклии нитрогендор, бо таъкиди маҳсус ба пайвастҳои 2-бром-7-сефторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидин мебошад. Дар ин кор таҳлили маълумоти бадастомада барои муайян карданӣ иртиботи байни соҳтор ва фаъолияти биологии пайвастҳои зикршуда сурат гирифтааст. Мавзӯи интиҳоҳудаи таҳқиқот «Синтези пайвастҳои 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиrimидин ва хосиятҳои ингибитории онҳо нисбат ба фосфатазаҳои ишқорӣ (AP)» дар ҳаҷми илмӣ асоснок карда шудааст.

Таҳқиқот дар раванди амалӣ намудани кори илмии таҳқиқотии Муассисай давлатии илмии Институти химия ба номи В.И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон дар мавзӯи «Синтез ва омӯзиши хусусиятҳои физикӣ-қимиёни пайвастҳои тиадиазолпиримидин, ки дар мавқеи шашум атоми фтор доранд ва барои эҷоди воситаҳои доруии нав умебахш мебошанд (рақами сабти давлатӣ ГР 0116ТJ 00546) ба анҷом расонида шуда буд.

**Мақсади таҳқиқот:** Таҳияи синтези нави хосилаҳои 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, ки ҳалқаи пиримидин доранд ва стратегияҳои самаранок ва гуногуни пайвастагиҳо, ки дар байнӣ соҳторҳои синтезшуда фаъолияти биологии потенсиалий доранд.

**Вазифаҳои таҳқиқот:**

1. Гузаронидани докинги молекулярии пайвастагиҳои синтезшаванда бо ферментҳои мақсаднок барои пешгӯй кардани ҷойгиршавии онҳо дар марказҳои фаъол, ки ба ташаккули комплекси устувори лиганд-фермент мусоидат мекунанд.
2. Таҳияи усулҳои нав ва такмил додани усулҳои мавҷуда барои синтези соҳтори асосии тиадиазолопиримидин, ки пештар ба таври кофӣ омӯхта нашуда буданд, бо мақсади баланд бардоштани самаранокӣ ва тақрорпазирии усулҳои ба даст овардани онҳо.
3. Таҳқиқоти ҳамаҷонибаи фаъолияти биологии пайвастагиҳои хосилшаванд, ки озмоиши биологӣ ва таҳлили робитай байнӣ хусусиятҳои соҳтории молекулаҳо ва таъсироти биологии онҳоро дар бар мегирад, бо мақсади муайян кардани арзиши потенсиалии фармакологии онҳо.
4. Арзёбии самаранокии усулҳои пешниҳодшудаи синтез ва таҳлили амиқи натиҷаҳо дар раванди синтез ва таҳқиқи хусусиятҳои биологии пайвастҳои тиадиазолопиримидин, ва таҳия намудани тавсияҳо оид ба истифодаи амали пайвастҳои умебахши аз ҷиҳати экологӣ тоза, бо истифода аз ин соҳтор.

**Объектҳои таҳқиқот** пайвастҳои синтезшавандай 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, аз ҷумла пайвастҳои ивазкардашуда бо гурӯҳи аминӣ ва арилӣ, моделҳои молекулавии ферментҳои фосфатазаҳои ишкорӣ, ки ҳамчун ҳадафҳои биологӣ барои арзёбии фаъолияти ингибиторӣ дар шароити *in vitro* истифода мешаванд; соҳторҳои лигандҳо ва комплекси лиганд-ҳадаф, ки дар натиҷаи докинги молекулярӣ ва таҳлили муносибатҳо ба даст омадаанд, мебошанд.

**Мавзӯи (предмет) таҳқиқот.** Мавзӯи таҳқиқот ба омӯзиши қонунҳои нави равандҳои синтез, хусусиятҳои соҳтори электронӣ ва фаъолияти эҳтимолии биологии пайвастагиҳои нави гетеросиклии нитрогендор асос гузошта шудааст, дар асоси хосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-

5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин таҳия мегарданд. Дар доираи таҳқиқот ивазкунандаҳои гурӯҳи арилӣ ва аминӣ дар мавқеи дуюми гетеросикли мазкур ба ташкили фазоӣ ва қобилияти ингибитории фаъолияти ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ пурра омухта шудааст. Қисми муҳими таҳқиқотро моделсозии молекулавӣ (докинг) ташкил медиҳад, ки бо мақсади муайян намудани алоқамандии байни хусусиятҳои соҳтории пайвастагиҳои таҳқиқшаванда ва марказҳои фаъоли ферментҳо амалӣ карда мешавад. Ин маълумот барои тағйирдии самтнок ва оптимизатсияи минбаъдаи соҳтори пайвастагиҳо аҳамияти амалӣ ва илмии назаррас дорад.

### **Навғониҳои илмии таҳқиқот.**

1. Дар натиҷаи таҳқиқот 34 пайвастагиҳои нави ҳосилаҳои 2-бром-7-сефторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин ба даст оварда шуданд, ки аз ҷумла гетеросиклҳои ивазкардаи пайвастагиҳои амин ва ҳам арил мебошанд.
2. Шароити оптималӣ ва самараноки усули синтези 2-ариливазшудаи тиадиазолпиrimидинҳо таҳия гардидааст. Ин усул бар асоси истифодаи 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин ҳамчун интермедиати калидӣ ба роҳ монда шуда имкон медиҳад, ки ҳосили баланди маҳсулоти ҳадафнок бо холисии баланд ба даст оварда шавад.
3. Бори нахуст дар ҷаҳорҷӯбай ин системаи гетеросиклӣ реаксияи ивазкунии ароматии нуклеофилӣ ( $S_nAg$ ) истифода шуд, ки имкониятҳои синтетикиро ба таври назаррас васеъ мекунад.
4. Соҳтори ҳамаи пайвастҳои бадастомада тавассути маҷмӯи усулҳои мусоири физикӣ-кимёйӣ: масс-спектрометрия, спектроскопияи инфрасурҳо ва спектрҳои РМР ( $^1H$ ,  $^{13}C$  ва  $^{19}F$ ) тасдик карда шуд, ки сатҳи баланди эътиимод ва тақрорпазирии маълумотро таъмин мекунад.

**Арзиши назариявӣ ва амалии таҳқиқот.** Дар раванди таҳияи усулҳои оптималии 34 пайвастагиҳои нави амин- ва арилҳосилаҳо, вобаста ба шароити синтез, асоси назариявии системҳои гетеросиклӣ васеъ карда шуд. Параметрҳои асосӣ муайян карда шуданд: таркиб, соҳтори фазоии пайвастҳои бадастомада, фаъолиятҳои биологӣ ва соҳаи эҳтимолии истифода, ки спектри васеи маълумотҳои назариявиро оид ба мавзӯи кори диссертатсионӣ ташкил медиҳанд. Таҳқиқот аҳамияти амалӣ дошта, зеро пайвастҳои аввалин бор ҳосил карда шуда метавонанд заминай таъсирбахши доруҳои нави дорои таъсири иловагӣ набуда, шуда метавонанд. Барои натиҷаҳои таҳқиқоти анҷомдода маҷмӯи пайвастҳои нави умебахшро ҳамчун номзадҳо барои таҳияи доруҳои нав, ки ба муолиҷаи бемориҳо равона шудаанд, ки бо фаъолияти

баландии фосфатазаҳои ишқорӣ алоқаманданд (масалан, бемориҳои устухон, патологияҳои онкологӣ ва дигар бемориҳо). Усулҳои таҳияшудаи синтез метавонанд дар синтези органикӣ, инчунин ичрои корҳои дипломӣ, магистрӣ ва докторӣ дар таҳқиқоти илмӣ истифода бурда шаванд. Асосҳои пешниҳодшудаи синтези пайвастҳои гетеросиклӣ инчунин метавонанд дар раванди таълим ҳангоми хондани лексияҳо ва гузаронидани корҳои озмоиши истифода бурда шаванд.

### **Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванд:**

1. Усулҳои самаранок ва таҷрибавӣ асоснокшудаи синтези ҳосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин таҳияшуда, ки ҳосили баланди пайвастагиҳои ҳадафнок ва шароити соддай ба даст овардаро таъмин менамоянд.
2. Вобастагии соҳторио фаъолияти (SAR) барои ҳосилаҳои аминӣ ва арилӣ ивазшудаи тиадиазолопиримидин муайян карда шуда, ки таъсири ивазкунандаҳо ба фаъолияти боздорандагӣ нисбати ферментҳои фосфатазаҳои ишқориро инъикос менамоянд.
3. Натиҷаҳои моделсозии молекулавӣ (докинг) барои пайвастагиҳои синтезшуда нишон медиҳад, ки дар марказҳои фаъоли ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ як қатор ҳамтаъсирии калидӣ ба амал меоранд, ки потенсиали боздорандагии ферментҳоро муайян мекунанд.
4. Соҳторҳои тиадиазолопиримидинӣ потенсиали баланддошта метавонанд ҳамчун асоси кимиёвӣ барои таҳияи боздорандагони нави ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ истифода бурда шаванд.

**Дараҷаи эътиимоднокии натиҷаҳо** тавассути таҳлили комили спектрӣ (PMP-и  $^1\text{H}$   $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , спектроскопияи ИС), хромато-масс-спектрометрия ва таҳлили унсурӣ (CHNS) барои ҳамаи пайвастҳои мақсаднок ва миёнаравҳои калидӣ тасдиқ мешавад. Холисии пайвастҳо бо усулҳои HPLC /GC- (хроматографияи моеъии ичроишаш баланд / хроматографияи газӣ) тасдиқ шудааст.

**Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи иҳтиносси илмӣ.** Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти диссертатсионӣ ба талаботи шиносномаи иҳтиносси 02.00.03 – Химияи органикӣ мувофиқат намуда, мазмунуи бандҳои 1, 2, 3, 4, 5 ва 7-ро дар бар мегиранд (6.1. Ҷудокунии ва тозакунии пайвастагиҳои нав; 6.2,3. Синтез ва омӯзиши пайвастҳои органикӣ ва ҳосилаҳои онҳо; 6.4. Таҳия ва эҷоди усулҳои нави муайян кардани соҳтори молекула; 6.5. Муайян намудани қонуниятҳои навъи «соҳтор – ҳосият»; 6.7. Моделсозии соҳтор ва ҳосиятҳои моддаҳои фаъоли биологӣ).

**Саҳми муаллиф дар таҳқиқот** дар гузаронидани таҳқиқот иборат аз муайян кардани мавзӯи илмӣ, мақсад ва вазифаҳо, инчунин гузаронидани ҳамаи маҷмӯи корҳои таҷрибавӣ ва таҳлилӣ мебошад. Муаллиф шахсан усулҳои самараноки синтези хосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинро таҳия ва татбиқ кардааст ва оптимизатсияи шароитҳои реаксияҳоро амалӣ намудааст. Натиҷаҳои таҳқиқот аз ҷониби муаллиф ҷамъбаст ва таҳлил шуда, нашрияҳои илмӣ омода карда шуда ва матни кори диссертатсионӣ таҳия шудааст.

**Тасвӣ ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия.** Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти кори диссертатсионӣ дар якчанд конфронси байналмилалии илмӣ апробатсия шудаанд, ба ҳусус: Симпозиуми байналмилалий дар бораи рушди инноватсионии илм (Душанбе, 2020); Конфронси байналмилалии илмию-амалӣ, ба хотираи нақши олимони зан дар рушди илм, инноватсия ва технология (Душанбе, 2020 ва Гулистан, 2021); Конфронси байналмилалии илмию-амалӣ оид ба рушди илми кимиё ва истифодай он (Душанбе, 2021); Конфронси байналмилалии илмию-амалӣ, ба хотираи перспективаҳои рушди таҳқиқот дар соҳаи кимиёи пайвастҳои координатсионӣ (2022); Конфронси байналмилалии илмию-амалӣ «Нақши зехни сунъӣ дар саноат, энергетика, соҳтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамӣ кардани иқтисод ва рушди инноватсионии Тоҷикистон», ба ӯзлони солҳои 2025–2030 «Солҳои рушди иқтисодиёти рақамӣ ва инноватсия» (2–3 майи 2025); Конфронси байналмилалии илмию-амалӣ «Маълумоти қалон ва зехни сунъӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа» (16–17 октябри 2025).

**Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия.** Аз рӯйи натиҷаҳои илмӣ 14 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки 7 адади онҳо дар нашрияҳои илмии тақризшаванди КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон мебошад ва 7 маърузай конфронсҳои байналмилалии илмӣ ва маърузаҳои конфронсҳои ҷумҳуриявӣ инъикос ёфтааст.

**Соҳтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар ҳаҷми 157 саҳифа матни компьютерӣ пешниҳод гардида, ҳамаи ҷанбаҳои заруриро фаро мегирад ва дорои соҳтори зерин мебошад: муқаддима, баррасии адабиёт, кисми таҷрибавӣ, муҳокимаи натиҷаҳо ва хулосаҳо. Матн бо 31 нақша, 7 расм ва 5 ҷадвал тасвир шудааст. Феҳристи адабиётӣ 184 манбаъро дар бар мегирад.

## **МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ**

Дар муқаддима асосноккунии аҳамияти мавзӯи таҳқиқот пешниҳод шудааст. Дар он ҳадафи таҳқиқот муайян гардида, навғониҳои илмӣ ва аҳамияти амалӣ доштани натиҷаҳои бадастомада нишон дода шудаанд. Илова бар ин, соҳтори умумии рисола тавсиф ёфтааст.

**Дар боби аввал,** ки баррасии адабиётро дар бар мегирад, равишхой мусир ба синтези як қатор системаҳои гетеросиклӣ таҳлил шудаанд. Дар ин қисмат, усулҳои ҳосил кардани ҳосилаҳои ин пайвастагиҳо тавассути реаксияҳои элиминиркунӣ ва катализӣ баррасӣ шудаанд. Ба истифодаи реаксияи Сузуки–Мияури барои ҳосил кардани 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидинҳои арилҷойгузор таваҷҷуҳи маҳсус дода шудааст. Ҳамчунин, қоидаҳои умумии реаксияҳои кросс-пайвасташавии палладий-катализӣ, механизми онҳо ва соҳаҳои татбиқи ин усул тавзех дода шудаанд. Дар охир ҳусусиятҳои умумии ферменти фосфатазаи ишқорӣ (AP), вазифаҳои он ва роҳҳои арзёбии фаъолиятнокии ферментӣ тавсифӣ ёфтаанд.

**Дар боби дуюм** қисми таҷрибавии таҳқиқот тавсифи моддаҳои ибтидой, реактивҳо ва маҳлулҳои истифодашуда оварда шудааст. Дар ин қисмат, усулҳои гузаронидани синтез ва тарзҳои таҳлили физикий-кимиёйӣ, ки барои муайян кардани ҳосиятҳои пайвастагиҳои ҳосилшуда истифода шудаанд, баён ёфтаанд.

**Дар боби сеюм,** ки ба муҳокимаи натиҷаҳо бахшида шудааст, маълумоти таҷрибавии бадастомада пешниҳод шудаанд. Дар он натиҷаҳои синтез, бехтарсозии шароити таҷриба, муайянкунии соҳтори пайвастагиҳои синтезшуда ва таҳлили робитай байни соҳтор ва фаъолиятнокии биологии онҳо баррасӣ шудаанд. Натиҷаҳо дар асоси ҳадаф ва вазифаҳои таҳқиқот шарҳ дода шудаанд.

### **БОБИ 3. МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО**

Дар боби сеюм натиҷаҳои синтези пайвастагиҳои нави 2-ҷойгузордашудаи-7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин пешниҳод шудаанд, ки бо истифода аз реаксияҳои даврагардонӣ (сиклизатсия), ҷойивазкунии нуклеофилий ва электрофилий, инчунин кросс-пайвасташавӣ тибқи усули Сузуки ба даст оварда шудаанд. Барои як қатор пайвастагиҳои ҳосилшуда натиҷаҳои арзёбии фаъолиятнокии биологии онҳо пешниҳод ва таҳлил карда шудаанд. Фосфатазаҳои ишқорӣ (AP) ферментҳои металлдор мебошанд, ки ба оилаи экто-нуклеотидазаҳо тааллук доранд. Ин оила аз ферментҳои иборат аст, ки нуклеотидҳоро таҷзия мекунанд ва дар мембранаи плазматикӣ ифода (экспрессия) мешаванд, ки марказҳои фаъоли онҳо ба тарафи беруни хӯчайра нигаронида шудаанд. Ферментҳои фосфатазаи ишқорӣ дар ҳамаи организмҳои зинда аз бактерияҳо то инсон мавҷуданд. Онҳо дар реаксияҳои иштирок мекунанд, ки дар ҷараёни онҳо гурӯҳҳои фосфат аз пайвастагиҳои гуногун ҳориҷ карда мешаванд. Масалан, онҳо нуклеотидҳоро тавассути гидролиз ба нуклеозидҳо табдил медиҳанд. Ғайр аз ин, AP дар ташаккули молекулаи сигнали хӯчайравии аденоzin нақши муҳим дорад, ки дар натиҷаи гидролизи аденоzinмонофосфат (АМФ) ҳосил мешавад. Ҳамин тавр, фосфатазаҳои

ишқорй метавонанд модуляторҳои муҳими интиқоли сигналҳои ҳуҷайраҳои пуринергӣ шуморида шаванд.

Яке аз вазифаҳои муҳими фосфатазаҳои ишқорй АР ин иштироки онҳо дар дифференсиатсия ва пухтани адипоситҳо (ҳуҷайраҳои ҷарбӣ) ва остеобластҳо (ҳуҷайраҳои устухон) мебошад. АР дар бофтаҳои гуногуни адипоситҳо ва преадипоситҳо муайян карда шудаанд ва ҳамчун иштирокчиёни асосии раванди адипогенез шинохта мешаванд. Аз ҷиҳати соҳторӣ, АР ферментҳои гомодимерӣ мебошанд, ки дорон маркази фаъоли металлӣ мебошанд; ҳар як мономер аз се иони металл ду  $Zn^{2+}$  ва як  $Mg^{2+}$  иборат аст. Чор изоферменти асосии фосфатазаи ишқорй маълум аст:

1. Фосфатазаи ишқории пласентарӣ (PLAP)
2. Фосфатазаи ишқории рӯда (IAP)
3. Фосфатазаи ишқории ҳуҷайраҳои ҷанинӣ (GCAP)
4. Фосфатазаи ишқории бофтавӣ-носпесификӣ (TNAP)

Се изоферменти аввал шаклҳои бофтавии маҳсус мебошанд, дар ҳоле ки TNAP асосан дар ҷигар, устухон ва гурдаҳо ифода мешавад. Ҳамаи ин ферментҳо гомологияи соҳтории назаррас доранд.

- Фосфатазаи ишқории пласентарӣ (PLAP) дар сатҳи баланд дар пласента мавҷуд аст; ин фермент дар занони ҳомилаи тамокукаш зиёд ифода мешавад, инчунин дар ҳолати сараторни тухмдон ва тухмдонҳо, дар ҳоле ки дар занони ҳомилаи гирифтори бемории Шагас мебошанд сатҳи он паст мегардад.
- Фосфатазаи бофтавӣ - носпесификӣ (TNAP) асосан дар ҷигар, устухон ва гурдаҳо мавҷуд мебошанд. Ин фермент дар шахсони гирифтори бемории Алтсгеймер сатҳи ифодаи баланд дорад, аммо дар ҳолати гипофосфатазия сатҳи он поён меравад.
- Фосфатазаи рӯда (IAP) асосан дар узвҳои системаи ҳозима, маҳсусан дар дуоденум (рудаи дувоздаҳангушта) мавҷуд аст ва ҳамчун нишонаи эҳтимолии табобати синдроми илтиҳобии рӯда, сепсис ва даруунравии вобаста ба антибиотикҳо баррасӣ мешавад.

Баланд шудани сатҳи фосфатазаҳои ишқорй дар хун метавонад бо як қатор бемориҳои ҷиддӣ, аз ҷумла навъҳои гуногуни саратори ва бемориҳои устухон, алоқаманд оварда мерасонад. Аз ин рӯ, яке аз роҳҳои муосири табобат боздошти фаъолияти ин фермент мебошад. Дар заминай ин маълумот, олимон талош доранд, ки пайвастагиҳои нави ингибиторӣ синтез намоянд, ки тавонанд фаъолияти намудҳои гуногуни фосфатазаи ишқориро боздоранд ва барои табобати ин бемориҳо истифода шаванд.

Реаксияи кросс-пайвастшавии Сузуки, ки ба ифтиҳори муҳаккини чопонӣ Акира Сузуки номгузорӣ шудааст, яке аз

истифодашавандарин реаксияҳои универсалӣ ва васеъ дар химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Вай барои ташаккули пайвандҳои карбон-карбон (С-С) истифода мешавад. Дар ин реаксия органогалогенидҳо (арилӣ, алкенилӣ ё алкинилӣ) бо органоборатҳо (кислотаҳои борӣ, эфирҳои онҳо ё трифтторборатҳои калий) дар ҳузури катализатори палладий ва асос (база) вокуниш мекунанд.

Реаксияи Сузуки-Мияура аз чанд марҳалаи асосии давраи катализатории палладий иборат аст:

1. Пайвастӣ оксидшаванд – катализатори палладий ба шакли баландтарини оксидшавӣ мегузарад ва бо органогалогенид вокуниш мекунад.
2. Трансметаллизатсия – дар ин марҳала мубодилаи гурӯҳҳои металлии байни палладий ва органоборат сурат мегирад, ки дар натиҷа гурӯҳи органикӣ (масалан, гурӯҳи арилӣ) аз бор ба палладий интиқол мёбад.
3. Элиминатсияи барқароршаванд – дар марҳалаи охир палладий ба ҳолати ибтидиоии худ барқарор мешавад ва банди нави С-С ҳосил мегардад, ки дар натиҷа катализатор дубора фаъол мешавад.

Бо шарофати ин механизм, реаксияи Сузуки-Мияура самаранокӣ ва универсалияти баланд дошта, имкон медиҳад, ки пайвастагиҳои мураккаби органикӣ бо ташаккули пайвандҳои карбон-карбон ба осонӣ синтез шаванд.

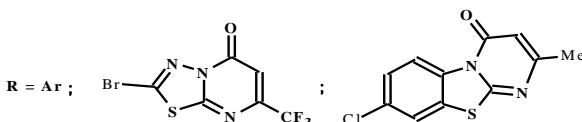
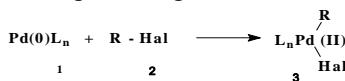
Хусусиятҳои муҳими реаксияи Сузуки-Мияура инҳоянд: селективияти баланд, мувофиқати хуб бо гурӯҳҳои функционалии гуногун, ҳосили баланди маҳсулот ва холисии баланд.

Дар солҳои охир ин реаксия дар химияи органикӣ аҳамияти бузург пайдо кардааст, зоро имкон медиҳад ҳам пайвастагиҳои оддӣ молекулаҳои функционализатсияшуда ба даст оварда мешаванд. Ин онро воситаи муҳими синтези маводҳои дорусозӣ, агрохимияӣ ва маводҳои нав бо хусусиятҳоиベンазир месозад. Палладий (Pd) метавонад ҳамчун катализатор ҳам дар системаҳои гомогенӣ, ҳам дар гетерогенӣ фаъол бошад, ки ин имкон медиҳад реаксия дар шароити мулоим (масалан, ҳарорати паст ва фишори мӯътадил) гузарад. Дар солҳои охир навъҳои нави пайвастагиҳои борорганикӣ (монанди кислотаҳои борӣ, эфирҳои мураккаби онҳо ва дигар моддаҳои дастрас) чорӣ шудаанд, ки реаксияи Сузуки-Мияура бо ҳам дастрас ва қулаттар гардондаанд. Ин пешравиҳо имкони гуногунии васеи молекулаҳо ва ҳосилкунии маҳсулоти гуногун ва мураккабро фароҳам оварда, ин реаксияро ба яке аз муҳимтарин усулҳои синтези муосири органикӣ табдил додаанд. Дар маҷмӯъ, реаксияи кросс-пайвастшавии Сузуки-Мияура то имрӯз яке аз қавитарин ва истифодашавандай васеи усулҳои синтези органикӣ боқӣ

мемонад, ки ба муҳаққиқон имкони соҳтани молекулаҳои мураккаб бо хусусиятҳои функционалии хосро медиҳад.

Пайвастшавии оксидшаванда ин аввалин ва асосии марҳилаи реаксияи кросс-комбинатсияи Сузуки буда, дар он органогалид бо катализатор (дар ин ҳолат палладий) мутасаддӣ мешавад. Ин равандро метавон чунин тавсиф кард:

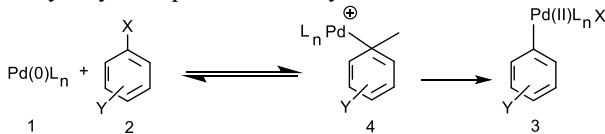
- Воридкунии палладий ба пайванди R-X:** Дар марҳилаи аввал органогалид (R-X, ки дар он R — гурӯҳи органикӣ ва X — галоген, масалан Cl, Br ё I) бо катализатор, ки одатан палладий дар ҳолати окислшавии 0 (Pd(0)) мебошад, пайваст мешавад.
- Шикастани пайванди σ:** Муносибат бо палладий боиси шикастани пайванди  $\sigma$  байни карбон (R) ва галоген (X) мешавад. Ин боиси ташаккули комплекси миёнарав мегардад, ки дар он палладий бо атоми галоген пайваст мешавад ва қандани банди карбон–галогенро осон мекунад.
- Ташаккули ду пайванди нави  $\sigma$ :** Дар натиҷаи шикаст ду банди нави  $\sigma$  ташкил мёбад, яке байни палладий ва атоми карбон ва дигаре байни палладий ва атоми галоген. Ин раванд ба ташаккули комплекси палладий бо органогалид оварда, асоси синтези минбаъдаи банди нави карбон–карбон мешавад.



**Накшай 1. Пайвастшавии оксидшаванда Pd (0)L<sub>n</sub> ба R-Hal**

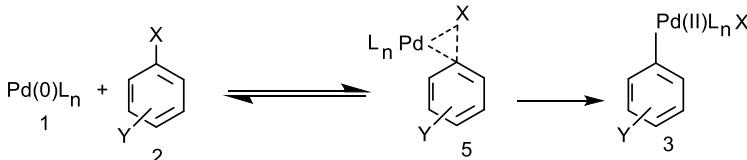
Ин раванд бо номи пайвастшавии оксидшаванда номгузорӣ шудааст, зеро сатҳи оксидшавии метал аз ҷониби мавқеи 2 зиёд мешавад. Ин бо афзоиши раками координатсияи ҳамроҳӣ мекунад, ки дар он зарраҳои нави координатсияшуда дар конфигуратсияи сис ҷойгир мешаванд. Ҳамин тавр, барои иҷро шудани пайвастшавӣ, комплекси пешакии металл бояд дар сатҳи пасти оксид одатан  $n = 2$  ё 1 мебошад. Маълум аст, ки марҳилаи пайвастшавии оксидшаванда бо афзоиши зичии электронӣ дар маркази металӣ осонтар мегардад. Дар ин ҳолат, маълум шудааст, ки лигандаҳои  $\sigma$ -донор, монанди фосфинҳои севум, ин зичии электронро зиёд мекунанд. Таъқид мешавад, ки механизми дақиқи оксидшавии пайвастшавӣ вобаста ба табииати галогенидорганикӣ каме фарқ мекунад. Пешбинӣ мешавад, ки реаксия метавонад тавассути яке аз ду равандҳои гуногун гузарад. Намунаи аввалини механизм (нақшай 2)

метавонад бо нуклеофил ی вазқунни ароматик мүкоиса шавад, ки дар он метал ҳамчун нуклеофил амал мекунад.



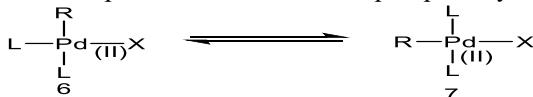
### Накшай 2. Механизми пайвастшавии оксидшаванд $S_nAr$

Муайян карда шудааст, ки маълумотхое, ки аз якчанд таҳқиқотҳо интихобшуда ҷамъоварӣ шудаанд, ин механизмо тасдиқ мекунанд. Дар ҳамин ҳолат, қандани банди арилгалогенидӣ бо ташаккули карбанион дар банди миёнарави 4, ба ақидаи мутахассисон, марҳилаи муайянкунандай суръати реаксия мебошад. Ин бо фаъолияти реактивии арилгалогенидҳо дар оқислотӣ пайвастшавӣ мувофиқ аст, ки дар он фаъолияти реактивӣ ҳангоми афзоиши кувватии банди R-X кам мешавад. Муайян шудааст, ки суръати пайвастшавӣ бо иштироки гурӯҳҳои электроноаксепторӣ дар ҳалқаи ароматик ҳеле зиёд мешавад, ки ин ҳусусияти хоси реаксияҳои навъи  $S_nAr$  мебошад. Механизми дигари эҳтимолӣ иборат аз ташаккули вазъияти гузаришии се маркази 5, мебошад, ки дар он металл бо банди R-X ҳамроҳӣ мекунад ва раванд ҳамчун раванди мустаким ва ҳамоҳангшуда мегузарад.



### Накшай 3. Механизми ҳамоҳангшудаи окидшавии пайвастшавӣ

Муайян карда шудааст, ки ин механизим бо аксари маълумотхое, ки дар таҳқиқоти марҳилаи окидшавии пайвастшавӣ ҷамъоварӣ шудаанд, мувофиқ мебошад. Дар ҳолати окидшавии пайвастшавӣ бо иштироки  $Pd(0)L_2$ , ташаккули мустакими аддукт дар конфигуратсияи транс одатан аз ҷиҳати симметрия манъ ҳисобида мешавад. Ин мавзӯй тавассути таҳқиқоти назарияӣ сабит гардид, ки дар он нишон дода шуд, ки ташаккули транс-комплексҳо мустаким аз дифосфин палладий(0) гайриимкон аст. Аз ин рӯ, комплекси ҷоркоординатӣ ва мураббаҷашакл, ки ҳосил мешавад, ибтидо дар конфигурации сис мебошад (Накшай 4). Мутмаин аст, ки изомеризатсия он ба изомери транс зуд мегузарад.



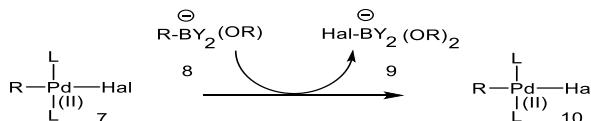
### Накшай 4. Изомеризатсияи окидшавии аддукт аз геометрияи сис ба геометрияи транс

Ин изомеризатсия ба осонй мегузарад, зеро изомери транс термодинамик бештар устувор буда ин аз он сабаб маълум аст, ки комплексҳои транс-палладий(II) одатан дар ин марҳила мушоҳида ва ҷудо карда мешаванд, дар ҳоле ки комплекси сис камтар дида мешавад. Се механизми эҳтимолии ин изомеризатсия пешниҳод шуд ааст:

- Бозташкили мустақим тавассути марҳилаи гузариши квазитетраэдрӣ, ки дар натиҷаи тафиирёбии комплекси чоркоординатӣ ба вучуд меояд;
- Тафрики лиганда бо таксимшавии комплекси се-координатӣ ва пайвастшавии дубораи лиганда;
- Иштироқи ибтидоии лиганди иловагӣ дар соҳаи координации палладий бо ташаккули интермедиати панҷ-координатӣ, баъд псевдо-гардиш ва аз даст додани лиганда.

Дар таҳқиқоти назарияйи нишон дода шуд, ки механизми аввал дорои монеаи энергетикии баланд аст, бинобар марҳилаи гузариши квазитетраэдрӣ номусоид ташаккул мейбад. Механизми дуюм дорои монеаи энергетикии хеле пасттар буд ва бештар афзалиятнок аст. Механизми сеюм низ профили энергетикии ҳамвор нишон дод, ки ташаккули интермедиати панҷ-координатӣ мумкин аст, vale таҳқиқоти ҳисобӣ устувории ин миёнаравҳоро тасдиқ накарданд. Маълумоти эксперименталий механизми дуюмро ҳамчун эҳтимолияти бештар дастгирӣ мекунад, ҳарчанд натиҷаҳои кинетикий аз ташаккули димерҳо дар муҳити реаксия ва таъсири ҳалкунандагони координасионӣ мураккаб шудаанд. Ҳангоме ки трансизомеризасия анъанан ҳамчун шарти зарурӣ барои гузариши металл ҳисобида мешавад, таҳқиқоти ҳисобӣ нишон доданд, ки гузариши металл метавонад бо ибтидои сис-изомер низ самаранок гузарад.

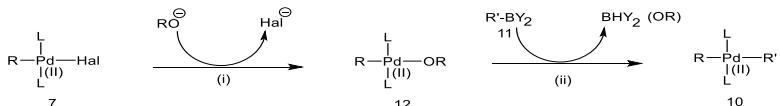
Гузариши металлӣ - ин равандест, ки дар он пайвастагиҳои металлорганикӣ бо аддукти оксидшаванда, ки дар марҳилаи қаблий ташаккул ёфтааст, реаксия мегузарад, ки ба гузаронидани гурӯҳи дуюми органикӣ ба комплекси палладий оварда мерасонад. Гузариши металлӣ ҳамчун марҳилаи марказӣ дар реаксияи кросс- пайвастшавии Сузуки ҳисобида мешавад. Мувофики модели ибтидоии сикли катализаторӣ, ин раванд пайвастшавӣ байни «фаъолшудаи» арилборат-анион 8 ва транс-аддукти оксидшаванда 7 мебошад, ки ба ташаккули комплекси транс-диарилпалладий(II) 10, ҳамзамон ба ҳосил шудани нусҳаи боратии ғайриорганикӣ 9 ҳамчун маҳсулоти иловагӣ оварда мерасонад. Нақшай 5.



Нақшай 5. Марҳилаи гузариши металлӣ бо иштироқи иони арилборати бо заряди манғӣ

Дар ин раванд, нақши асосй дар ташаккули иони арилборат бо заряди манфй 8 мебошад. Ташаккули ин навъи нуклеофилй (кобилияти фиристодани электрон) - ро зиёд мекунад. Яъне, бар хилофи модели қаблй, варианти алтернативии даври каталитикй ивазшавии иони галогенид дар окислотии аддукт 7 бо асос ( $\text{RO}^-$ ) ҳамчун марҳилаи пеш аз гузариши металлиро дарбар мегирад.

Пас аз ивазшавий гурӯхи арил аз субстрати нейтралй арилбор 11 ба комплекси (оксо) палладий (II) 12 мегузараад. Дар ин ҳолат, асос ба ташаккули комплекси (оксо) палладий (II) 12 кўмак мекунад, на ба ташаккули иони борат-чаҳорумй 8 мерасонад. Ин комплексҳои (оксо)палладий (II) нисбат ба комплексҳои галогенидии арилпалладий (II) қавитар хисобида мешаванд, зеро поляризатсияи пайвасти  $\text{Pd}-\text{O}$  маркази палладийро бештар электрофилй месозад. Нақшай 6.



#### Нақшай 6. Реаксияи гузариши металлй

Масерас бо гурӯхи корй таҳқиқотҳои хисоббарорӣ гузарониданд, ки ба омӯзиши механизмҳои мураккаби даври каталитикй равона шуда буданд. Хусусан, моделсозии DFT дар марҳилаи гузариши металлй нишон дод, ки реаксияи "назоратӣ" байни кислотаи нейтралии фенилборон ва комплекси бромиди фенилпалладий (II) (дар ҳолати набудани асос) бо монеаи энергияи хеле баланд рӯ ба рӯ мешавад, ки амалӣ шудани он дар амал номумкин аст.

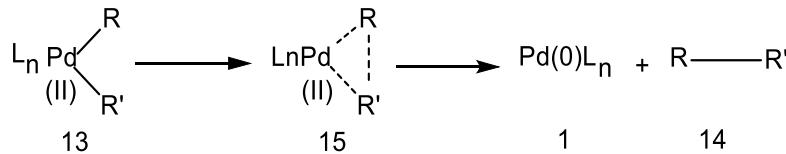
Барқароршавии элиминиронӣ ё ба ибораи содда, барҳамдиҳии редуктивӣ, як раванд мономолекули мебошад, ки дар он палладий (II) ба палладий (0) бармегардад, ҳамзамон маҳсулоти биарилӣ аз комплекс чудо мешавад. Нақшай 7.



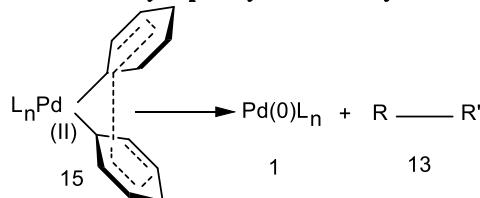
#### Нақшай 7. Изомеризатсияи транс-изомер ба сис-изомер

Баъдан, палладий (0)-и регенератсияшуда (1) метавонад марҳилаи оксидшавӣ пайвастшавиро такрор кунад ва даври каталитикро пўлонад. Ин раванд танҳо тавассути сис-конфигуратсияи комплекси диорганопалладий (II) (13) имконпазир аст, аз сабаби паст будани зичии электронӣ дар маркази палладий ва инчунин афзоиши фазои атрофи металл оварда мерасонад. Назарияйӣ муайян карда шудааст, ки,

агар лигандахои фосфиний калонжачм ва камбаҳри электроний истифода шаванд, монеаҳо барои пайвастшавии оксидшавӣ зиёд мешаванд, дар ҳоле ки монеаҳо барои барқароршавии элиминиронӣ, баръакс, кам мешаванд Накшай 8, 9.

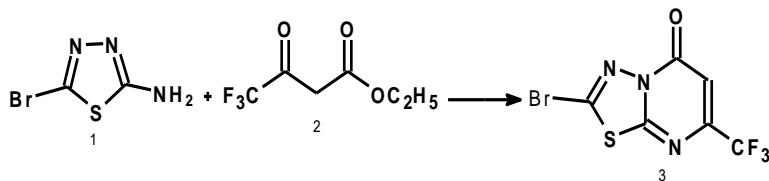


Накшай 8. Раванди мувофиқшудаи ташаккули пайвасти C-C



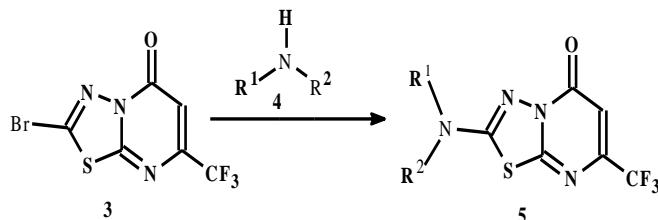
Накшай 9.  $\pi$ -арбитаљо дар барқароршавии элемиронӣ

Дар асоси 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, як силсилаи нави фтордор аз 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин синтез карда шуд.



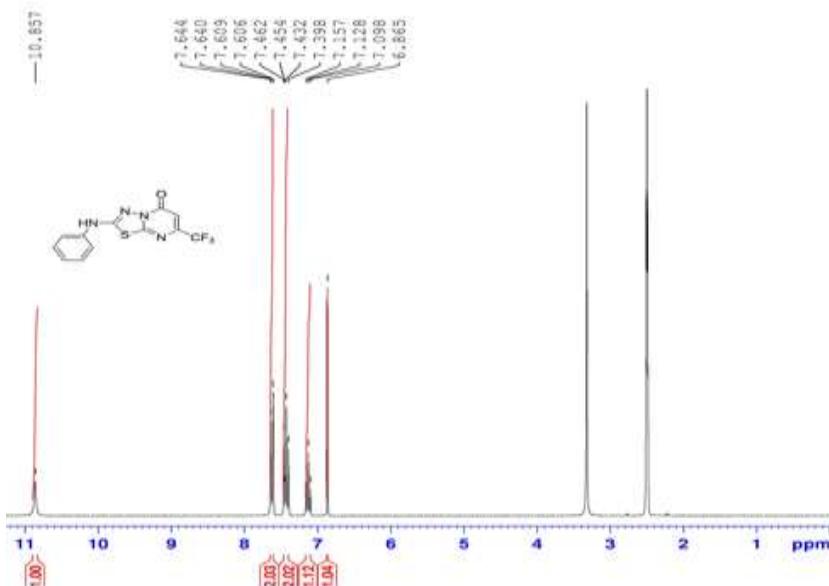
Накшай 10. Реаксияи циклоконденсатсия байни пайвастагиҳо 1 ва 2

Барои иҷрои дериватизатсия тавассути реаксияи нуклеофилии бром бо истифодаи аминҳо ( $1 + R^1R^2NH \rightarrow 4$ , Накшай 10) ҳамчун нуклеофилҳо, инчунин реаксияи Сузуки-Мияура бо катализатсияи палладий истифода мешавад.

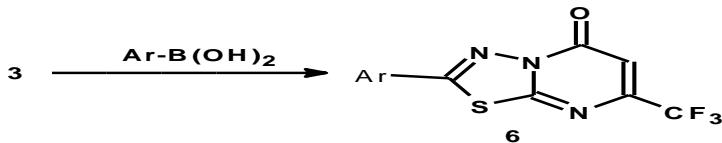


Чадвали 11. Ҳосил кардани пайвастагӣ 5 аз пайвастагиҳои 3 ва 4

Шартхо: амин (2 эквивалент), MeOH (метанол, ҳамчун ҳалқунанда), ҳарорат 20 °C, 5 соат. Ҳосилнокии моддаи 3: а) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (91%); б) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90%); в) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (60%); г) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%); д) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-iPrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (87%); е) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=4-nPrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (65%); ж) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=аллил (75%); з) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=nPr (30%); и) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=nBu (66%); ж) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=nPent (72%); к) R<sup>1</sup>=H, R<sup>2</sup>=(Me)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (45%); л) R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=NH<sub>2</sub> (51%); м) R<sup>1</sup>=nBu, R<sup>2</sup>=nBu (67%); н) R<sup>1</sup>=Me, R<sup>2</sup>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (50%). Реаксияи нуклеофилии ароматикӣ бо истифодай 2 эквиваленти амин дар метанол (MeOH) ҳамчун ҳалқунанда, истифода карда шуд. Раванд 5 соат дар ҳарорати 20 °C идома ёфт. Ҳосилнокии моддаҳои (5) вобаста ба соҳтори амин тағйир меёфт. 5а: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (91%), 5б: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (91%), 5с: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 3-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (92%), 5д: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-EtOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (90%), 5е: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-iPrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (87%), 5ж: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = 4-H<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (66%), 5г: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = аллил (75%), 5и: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nPr (56%), 5и: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nBu (65%), 5ж: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = nPent (72%), 5к: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = (Me)<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> (45%), 5л: R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = NH<sub>2</sub> (51%), 5м: R<sub>1</sub> = nBu, R<sub>2</sub> = nBu (67%), 5н: R<sub>1</sub> = Me, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (50%). Реаксияҳо бо анилинҳо (5а-ж) ҳосилнокии баландро нишон медиҳанд (60–91%), ки нишондиҳандаи реактивии баландашон мебошад. Истифодаи алкиламинҳо (5h-ж) ба кам шудани ҳосилнокӣ меорад, вале бо зиёд шудани дарозии занчири карбон (аз nPr то nPent) ҳосилнокӣ зиёдтар мешавад (аз 30% то 72%). Дар ҳолати аминҳои N-ивазшаванда (5к-н) ҳосилнокӣ миёна аст, ки (45–67%), -ро ташкил медиҳад, ки ин ба маҳдудияти стереохимиявии онҳо вобастагӣ дорад. Ҳосилнокии кам барои метилгидразин (5л, 51%) ва N-метиланилин (5н, 50%) таъсири омилҳои стереохимияӣ ва электронӣ ба реактивӣ нишон медиҳад. Аз ин рӯ, шароити реаксия имкон медиҳанд, ки пайвастагии 3 самаранок функционализатсия карда шавад, маҳсусан бо аминҳои ароматикӣ, ки ин равишро барои синтези спектри васеи ҳосилаҳои ваъдаҳаш мекунад. Соҳторҳои ҳамаи пайвастагиҳои синтезшуда бо истифодаи маълумоти ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ва спектроскопияи ИС таасиқ карда шуданд. Ҳусусан, барои пайвастагии 5а (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) спектри ЯМР <sup>1</sup>H дар CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub> (диметилсульфоксид-d<sub>6</sub>) сабт карда шуд ва сигналҳои зерин мушоҳида гардидаанд (δ, м.д., Гц): 10.85 (с, 1H, NH) — сигналҳои протони гурӯхи амин, ки мавҷудияти пайвасти гидрогениро нишон медиҳад; 7.64 (дд, 3J = 8.75 Гц, 4J = 1.12 Гц, 2H, CH<sub>Ap</sub>) — сигналҳои протонҳои ароматикӣ, хос барои ҳалқаи бензолии ивазшаванда; 7.44 (т, 3J = 7.81 Гц, 2H, CH<sub>Ap</sub>) — сигналҳои иловагии протонҳои ароматикӣ; 7.12 (т, 3J = 7.36 Гц, 1H, CH<sub>Ap</sub>) — сигналҳои протон дар мавқеи парои ҳалқаи бензол; 6.86 (с, 1H, CH Нет-Ar) — сигналҳои протони фрагменти гетеросиклӣ, ки бо ҳалқаи ароматикӣ пайваст аст.



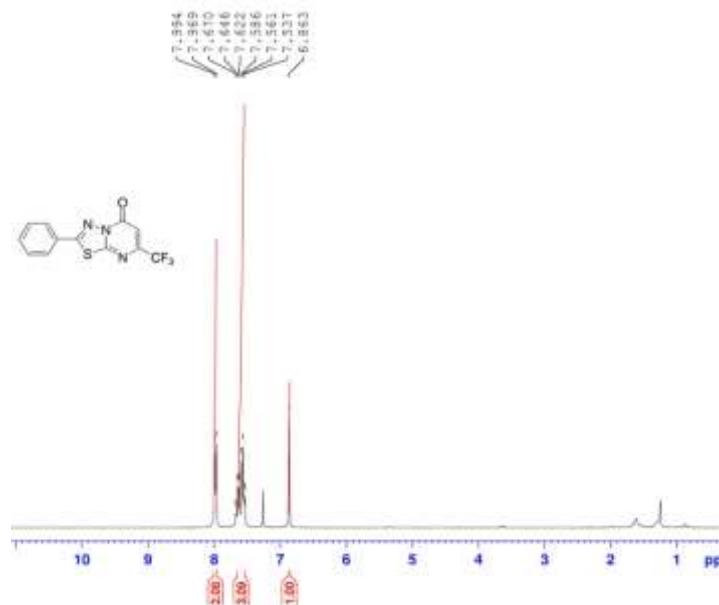
Расми 1. Спектри резонанси магнитии протон ( $^1\text{H}$ ) барои 2-фенилламино-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (5а) дар диметилсульфоксиди дейтериятсияшуда ( $\text{CD}_3\text{SOCD}_3$ )



Накшаш 12. – Синтези пайвагиҳои 6 дар асоси моддаи 3

Шартҳо:  $\text{Ar-B(OH)}_2$  (1,1 эквивалент),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (10 моль%), Xantphos (2,0 эквивалент),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2,0 эквивалент), 1,4-диоксан (ҳалкунанда),  $100^\circ\text{C}$ , 16 соат. Ҳосилнокии а)  $\text{C}_6\text{H}_5$  (90%); б) 4- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (81%); в) 2- $\text{MeC}_6\text{H}_4$  (75%); д) 4- $\text{EtC}_6\text{H}_4$  (66%); е) 3,5-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3$  (60%); ф) 3,4-( $\text{Me}$ )<sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3$  (63%); г) 4- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (78%); х) 3- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (65%); и) 2- $\text{MeOC}_6\text{H}_4$  (45%); ж) 3,5-( $\text{MeO}$ )<sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3$  (88%); к) 2,3-( $\text{MeO}$ )<sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3$  (35%); л) 4- $\text{EtOC}_6\text{H}_4$  (90%); м) 2- $\text{EtOC}_6\text{H}_4$  (40%); н) 2- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (51%); о) 3- $\text{FC}_6\text{H}_4$  (65%); р) 3- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$  (55%); қ) 4- $\text{F}_3\text{COC}_6\text{H}_4$  (60%); г) 3- $\text{NCC}_6\text{H}_4$  (55%); с) 3- $\text{N}_2\text{OC}_6\text{H}_4$  (65%); т) 3- $\text{H}_5\text{C}_6\text{H}_4$  (70%). Қобилияти реакционӣ маҳдудиятҳои стерикӣ дошт, ки боиси паст шудани ҳосилнокӣ ҳангоми истифодаи кислотаҳои арилборон бо ивазкунӣ дар мавқеи орто- мешуд. Баръакс, кислотаҳои арилборон бо гурӯҳҳои электрондонор ҳосилнокии баландтарро таъмин мекарданд, зоро нуклеофилият афзуда, реаксияи самаранок мегузашт. Ҳамин тавр, реаксияи Сузуки-Мияура усули самараҳаҳои функционализатсияи пайвастагии 3 маҳсусан дар

холати кислотаҳои арилборон бо ивазкунандагони электрондонорӣ ба ҳисоб меравад. Барои муайянкунии соҳтории ҳамаи пайвастагиҳои синтезшудаи силсилаи 6 аз маҷмӯи усулҳои спектроскопӣ, аз ҷумла резонанси ядрои магнитӣ (РЯМ) оид ба протонҳо ( $^1\text{H}$ ) ва карбонҳо ( $^{13}\text{C}$ ), ҳамчунин спектроскопияи инфрасурҳ (ИС) истифода шуда буд. Ин усулҳо имкон медиҳанд, ки соҳторҳои маҳсулот ба таври муфассал таҳлил ва дурустии онҳо тасдиқ карда мешавад. Дар спектри ЯМР  $^1\text{H}$ -и пайвастагии ба, ки дар  $\text{CDCl}_3$  сабт шудааст ( $\delta$ , м.д., Гц, Расми 4), сигналҳои хоси протонҳои системаи ароматик ва гетероароматик мушоҳида шуданд: 107.8 (к,  $^3J = 3.06$  Гц,  $\text{CH}_{\text{Het-}ar}$ ), 120.4 (к,  $^1J = 275.11$  Гц,  $\text{CF}_3$ ), 127.8, 128.04, 129.7 ( $\text{CHAp}$ ), 130.7 ( $\text{CAp}$ ), 152.1 (к,  $^2J = 36.30$  Гц,  $\text{C-CF}_3$ ), 156.17, 160.83, 163.41 ( $\text{CAp}$ ), 7.98 (д,  $^3J = 7.85$  Гц, 2Н,  $\text{CHAp}$ ), 7.53–7.67 (м, 3Н,  $\text{CHAp}$ ), 6.86 (с, 1Н,  $\text{CH}_{\text{Het-}ar}$ ). Дар спектри ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) пайвастагии ба сигналҳои углеродҳои фрагментҳои ароматӣ ва гетероароматикӣ муайян шуданд: 107.79 ( $\text{CH}_{\text{Het-}ar}$ ), 120.41 ( $\text{CF}_3$ ), 127.91, 128.04, 129.75 ( $\text{CHAp}$ ), 130.69 ( $\text{CAp}$ ), 151.10 ( $\text{C-CF}_3$ ), 156.17, 160.84, 163.42 ( $\text{CAp}$ ). Маълумоти спектроскопӣ ба соҳтори пешбинишудаи пайвастагии ба пурра мувоғик буда, дурустии онро тасдиқ мекунад, ки бо маълумоти адабиётӣ оид ба системаҳои химиявии шабех мувоғик аст.

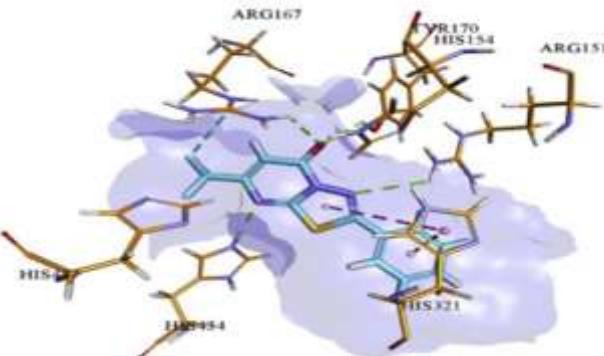


Расми. 2. Спектри ЯМР  $^1\text{H}$ -и 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (6а) дар  $\text{CDCl}_3$

Нишон дода шудааст, ки моддахой нави синтезшуда хамчун ингибиторхой самаранок, бенуксон барои хар ду изоферменти фосфатазаи ишкорӣ (AP) амал мекунанд. Моддахой тиадиазолпиримидиндор бо гурухи арилӣ нисбат ба 2-аминотиадиазолпиримидинҳо фаъолияти боздорандагӣ (ингибиторӣ) бештар нишон медиҳанд. Натиҷаи докинги молекулярӣ имконияти хамкории моддахой таҳқиқшуда бо бокимондаи аминокислотаҳои калидиро тасдиқ мекунад.

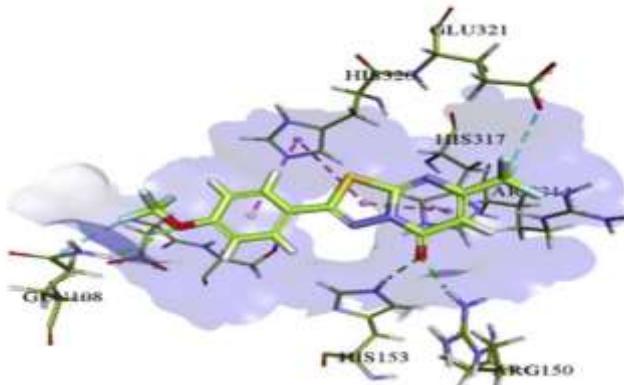
#### **Моделсозии молекулавии хамкории деривативҳо бо марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи ишкорӣ дар одам (h-TNAP ва h-IAP)**

Моделсозии докинги молекулавии барои таҳлили ҷойгиршавии афзалиятноки пайвастагиҳои фаъол дар марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи инсон (h-TNAP) фосфатазаи ишкории рӯда (h-IAP) анҷом дода шуд. Дар (расми 3) модели Ҷӯҳимолии пайвастагии ба бо бокимондаи аминокислотаҳои маркази фаъолии фермент h-TNAP нишон дода шудааст. Натиҷаҳои моделсозӣ нишон медиҳанд, ки ҳафт банди байнимолекулавӣ ба вучуд меояд, аз ҷумла ҷор банди гидрогенӣ (ҳатҳои нуқтагини сабз) ва се банди  $\pi$ – $\pi$  (ҳатҳои нуқтагини ғулобӣ). Гурӯҳи карбонили фрагменти пиримидин бо бокимондаҳои His154 ва Arg167 пайвасти гидрогенӣ ташкил медиҳад. Гайр аз ин, атомҳои нитроген дар ҳалқаҳои тиадиазол ва пиримидин бо Arg151 ва His434 бандҳои гидрогенӣ месозанд. Ин алокамандии гуногуни функционалӣ бо аминокислотҳои калидии маркази фаъолии h-TNAP Ҷӯҳимолан сабаби фаъолияти ингибиркунандай қавии он мебошад. Таҳлилҳои докинг бо пайвастагии бҷ ва модели маркази фаъоли h-IAP (расми 4) нишон доданд, ки се пайвасти гидрогенӣ ва ҷор банди  $\pi$ – $\pi$  бо бокимондаҳои аминокислотаҳои калидӣ ба вучуд меояд. Бандҳои  $\pi$ – $\pi$  байни ҳалқаҳои ароматикии фенилий, пиримидинӣ ва тиадиазолии бҷ ва бокимондаҳои His320 ва His317 мушоҳиди карда мешаванд. Гурӯҳи карбонили бҷ ду банди гидрогенӣ бо бокимондаҳои Arg150 ва His153 ташкил медиҳад, дар ҳоле ки пайвасти иловагӣ бо атоми оксигени занҷири канорӣ ба алокамандии монанд ворид мешавад. Ин маҷмӯъ нишон медиҳад, ки пайвастагии бҷ ба маркази фаъолии h-IAP ҳеле мувоғиқ аст, ки Ҷӯҳимолан сабаби фаъолияти баланд ва селективии боздоранд мебошад. Ин ҳамбастагиҳо, ҳамзамон бо липофилии афзуда, ки аз гурӯҳи трифторметокси манша мегирад, фахмиши селективӣ ва фаъолияти боздорандай баландро барои h-IAP шарҳ медиҳанд. Далелҳои ба даст оварда аҳамияти бандҳои гидрогенӣ ва алокамандии  $\pi$ – $\pi$ -ро барои устувории комплексҳои лиганд-фермент таъкид мекунанд ва нақши асосии соҳтори лигандро дар муайян кардани фаъолияти боздорандагӣ ва селективӣ тасдиқ медиҳанд. Ин натиҷаҳо метавонанд барои оптимизатсияи минбаъдаи соҳтори пайвастагиҳо ва таҳияи ингибиторҳои самаранок ва селективии фосфатазаҳои ишкорӣ истифода бурда шаванд.



Расми 3. Модели пайвастагии ба (кабуд) дар маркази фаъоли ферменти h-TNAP (тиллой). Пайвастхой гидрогенӣ бо ҳатҳои пунктираи сабз, ва пайвастхой  $\pi$ – $\pi$  бо ҳатҳои пунктираи гулобӣ нишон дода шудаанд

Дар натиҷаи моделсозии молекулавӣ муайян карда шуд, ки пайвастагии ба бо ташкили як қатор пайвастхой байнамолекулавии хос ба таври устувор дар маркази фаъоли ферменти h-TNAP ҷойгир мешавад (расми 4). Лиганд ҷанд пайвасти гидрогенӣ бо бокимондаҳои аминокислотавии ARG151, ARG167, HIS321 ва HIS434 ташкил медиҳад, ки ҷойгиршавии устувори молекуларо дар ҳофизи каталитикӣ таъмин менамояд. Илова бар ин, ҳалқаҳои ароматии  $\pi$ – $\pi$  бандҳо бо бокимондаҳои HIS154 ва TYR170 иштирок мекунанд, ки пайвасти гидрофобириро тақвият мебахшанд. Ин омезиши пайвастхой кутбӣ ва  $\pi$ – $\pi$  ба ҷойгирӣ устувори пайвастагии ба дар маркази фаъол мусоидат карда, ба қобилияти потенсиалии он барои бастани фаъолияти ферменти h-TNAP ишора менамояд.



Расми 4. Модели пайвастагии бҶ (сабзи равшан) дар маркази фаъоли ферменти h-IAP (ранги зайдун). Бандҳои гидрогенӣ бо ҳатҳои пунктираи сабз, ва бандҳои  $\pi$ – $\pi$  бо ҳатҳои пунктирии гулобӣ нишон дода шудаанд

Моделсозии молекулавӣ нишон дод, ки пайвастагии бҶ дар маркази фаъоли ферменти фосфатази ишқории рӯдаҳои инсон (h-IAP) ба таври устувор чойгир мешавад, ки ин аз хисоби маҷмӯи мутакобилаҳои байнимолекулавии маҳсус таъмин мегардад (расми 4). Натиҷаҳои докинг гувоҳӣ медиҳанд, ки лиганда мавкеи устуворро дар ковокии катализатории фермент ишғол менамояд, ки ин бо системаи робитаҳои самтноки гидрогенӣ ва тамосҳои гидрофобӣ дастгирӣ мешавад. Аз ҷумла, молекулаи ин пайвастагӣ як қатор робитаҳои гидрогенӣ бо бакияҳои аминокислотавии GLU108, ARG150, HIS317, HIS326 ва GLU321 дорад, ки онҳо ориентасияи лигандаро мӯътадил намуда, ҷойгиршавии дакики онро дар наздикии марказҳои фаъол таъмин мекунанд.

Инчунин, фрагменти ароматии пайвастагии бҶ бо таъсири банди  $\pi-\pi$  бо бақимондаи HIS153 иштирок мекунад, ки ин ба тақвияти басташавии гидрофобӣ ва устувории иловагии комплекси фермент-лиганда мусоидат менамояд. Чунин мутакобилий накши муҳим бозида, лигандаро дар конформатсияи оптималӣ нигоҳ мөорад ва аз ҷойивазкунии он аз маркази фаъол ҷилавгирӣ мекунад. Таҳлили бандҳои байнимолекулавӣ нишон медиҳад, ки маҷмӯи бандҳои гидрогенӣ,  $\pi-\pi$  ва электростатикӣ конфигуратсияи энергетикии мусоиди комплексро ба вӯҷуд мөорад, ки дар он молекулаи бҶ дар ковокии катализатории фермент бо зътиомд устувор нигоҳ дошта мешавад. Ин имкон медиҳад фарз кунем, ки пайвастагӣ бо ферменти h-IAP кобилияти баланди пайвастшавӣ дошта, эҳтимолии боздошти фаъолияти катализикии онро тавассути маҳдуд кардани дастрасии субстрат ба самти фаъол доро мебошад.

Ҳамин тавр, натиҷаҳои моделсозии молекулавӣ на танҳо комплементарии соҳтории байни пайвастагии бҶ ва ферменти h-IAP-ро тасдиқ мекунанд, балки асоси механизми мутақобилаи онҳоро низ шарҳ медиҳанд. Маълумоти бадастомада метавонад заминае барои тарҳрезии минбаъдаи ингибиторҳои муассиртари h-IAP бо беҳбудии хусусиятҳои фармакологӣ ва интиҳобияти амал гардад.

Чадралӣ 1. — Ингибиторҳои фосфатазаҳои ишқорӣ (h-TNAP ва h-IAP)

Рақами силсилаӣ $IC_{50} \pm SEM (\mu M)$	Пайвастагӣ	h-TNAP	h-IAP
1	5c	0,38±0,06	0,44±0,07
2	5d	1,58±0,11	0,02±0,16
3	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
4	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
5	5g	0,29±0,03	0,89±0,07
6	5h	1,44±0,14	0,31±0,01
7	5i	0,88±0,09	0,71±0,07
8	5j	0,61±0,05	0,76±0,06
9	5k	0,45±0,04	3,75±102
10	5l	2,02±0,17	2,22±0,06
11	5m	1,53±0,13	4,63±1,16
12	6a	0,21±0,02	0,43±0,07
13	6b	1,06±0,05	0,36±0,04
14	6d	>100	4,55±1,08

			Идомаи чадвали 1
15	6e	0,52±0,08	0,46±0,05
16	6f	0,54±0,11	1,75±0,14
17	6g	0,28±0,02	0,48±0,02
18	6i	3,48±0,25	>100
19	6g	1,15±0,16	0,76±0,12
20	6l	0,93±0,12	0,79±0,15
21	6m	4,52±0,91	>100
22	6n	>100	>100
23	6o	1,39±0,1	0,74±0,09
24	6p	0,52±0,08	0,68±0,03
25	6q	>100	0,24±0,02
26	6r	0,56±0,04	1,12±0,26
27	6s	0,62±0,02	0,48±0,04
28	6t	1,12±0,25	1,67±0,25
Левамизол		19,2±0,1	-
L-Фенилаланин		-	80,02±1,1

Эзох: Аргинх о хамчун миёна ± SEM, n = 3 пешниҳод шудаанд.

$IC_{50}$  — концентратсияе, ки дар он 50% фаъолияти фермент маҳдуд карда мешавад

Чойгиршавии атоми фтор дар ҳалқаи фенил ва мавқеи он ба фаъолияти ингибитории пайвастагиҳо таъсири назаррас мерасонад. Дар пайвастагии фтордор бо чойгиршавии орто бп фаъолияти ингибиторӣ нисбат ба h-TNAP ва h-IAP пурра мушоҳида нашудааст, ки ин метавонад бо монеаи стерикӣ дар маркази фаъол алоқаманд бошад. Дар айни замон, мета-пайвастагии бо маҳдудияти назаррас дар ҳарду изофермент нишон дод, ва муқоисаи он бо бр таъсири чойгиршавии фазоии гурӯҳҳои ивазкунанда равшан намуддор мегардад.

Хусусан пайвастагии 6q, ки дорои гурӯҳи паратрифторметоксигурӯҳ мебошад, қайд карда шуд, ки интихобпазириро нисбат ба h-IAP нишон дода, эҳтимолан ба далели якчояшавии мусоиди хусусиятҳои липофилӣ ва таъсирҳои электронӣ, ки ба устувории лиганда дар маркази каталитикӣ ва самаранокии ингибиториро мусоидат мекунанд. Пайвастагиҳо бо гурӯҳҳои нитро ва сиан (6g-6t) низ хосияти ингибиториро нишон доданд, valee самаранокии онҳо нисбат ба 6q паст мебошад.

Ҳамин тарик, хусусиятҳои сохтории гурӯҳҳои ивазкунандаҳои арийӣ ба таври назаррас сатху интихобпазирии ингибиториро муайян мекунанд.

Дар натиҷа, муносибатҳои муайяншудаи байни сохтор ва фаъолият нишон медиҳанд, ки 2-арилҷойивазкунандаҳо ҳосилаҳои 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пирамидинҳо метавонанд хамчун заминаи перспективӣ барои ингибиторҳои интихобии фосфатазаҳои ишқорӣ баррасӣ шаванд.

## ХУЛОСАХО

1. Муайян карда шуд, ки 2-брому-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин пайвастагии ибтидиин бисёрчониба барои аксуламалҳои ивазкунии ароматии нуклеофилий ( $S_nAg$ ) ва рексияи пайвасткунии Сузуки-Мияура мебошад, ки потенсиали васеи онро барои функционализатсияи минбаъда тасдиқ мекунад [4-А, 3-А, 5-А, 7-А, 10-А].

2. Ҳосилаҳои синтезшудаи дар мавқеи 2-ивазшуда бо устуворӣ ва ҳосили баланд тавсиф мешаванд, ки самаранокии үсулҳои синтетикии истифодашуда ва мувофиқати ядрои ҳосилшударо барои таҳқиқоти минбаъдаи кимиёвӣ ва биологӣ тасдиқ мекунанд [1-А, 3-А, 6-А, 10А, 14-А].

3. Таҳқиқотҳои фармакологии *in vitro* қобилияти пайвастагиҳои синтезшударо барои боздоранди изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ (*h-TNAP* ва *h-IAP*) нишон доданд, гарчанде ки интихоби нисбатан паст байни ҳадафҳо қайд карда шуд, ки барои афзоиши ҳосияти амалӣ беҳсозии минбаъдаи соҳтори молекулавиро талаб мекунад [4-А, 6-А, 12-А, 14-А].

4. Пайвастагиҳои 5h ва 6b ҳамчун пайвастаги умедбахш барои таҳияи ингибиторҳои фосфатазаи ишқории интихобӣ муайян карда шуданд ва дорои иқтидори хидмат ҳамчун соҳторҳои пешбар барои таҳияи моддаҳои табобатӣ мебошанд [1-А, 2-А, 12-А, 13-А].

5. Моделсозии молекулавӣ имкон медиҳад, ки боқимондаҳои аминокислотаҳо ферментҳо, ки дар таъсири мутакобила бо ингибиторҳо иштирок мекунанд, муайян карда мешаванд, ки фаҳмиши механизми пайвастшавиро таъмин мекунад ва барои тарҳрезии оқилонаи пайвастагиҳои самараноктар ва интихобӣ замина фароҳам меорад ва таҳқиқоти минбаъдаро дар соҳаи химияи органикӣ ва моделсозии молекулавӣ роҳнамоӣ мекунад [2-А, 6-А, 7-А, 5-А, 14-А].

### Тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо

1. Ҳосилаҳои синтезшудаи 2-брому-7-трифторметил-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин фаъолияти ингибиториро нисбат ба изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ (*h-TNAP* ва *h-IAP*) нишон медиҳанд. Ин пайвастагиҳо метавонанд ҳамчун асос барои таҳияи ингибиторҳои нави эҳтимолии ферментҳо хизмат кунанд, ҳусусан фаъолияти баланди онҳо дар диапазони микромолярӣ нишон медиҳанд. Натиҷаҳоро метавон дар мархилаҳои аввали қашфи номзадҳои доруворӣ барои табобати бемориҳои марбут ба фаъолияти патологии *TNAP* истифода бурд.

2. Пайвасткунии молекулавӣ ба мо имкон дод, ки таъсири мутакобилаи пайвастагиҳои фаъолро бо маркази каталитикии ферментҳо равшан намоем. Ин имкон медиҳад, ки маълумоти соҳтории бадастовардашуда ҳамчун асос барои тарҳрезии оқилона ва тағир додани соҳтории молекулаҳо барои афзоиши интихобӣ барои изоформаҳои фосфатазаи ишқории аз ҷиҳати патологӣ муҳим истифода

шавад. Тағириоти пешгүишаванда дар ивазкунандагон дар мавқеъхой калидій ба беҳтар шудан профили биологии молекулахо ва кохиш доданы захролудшавини әхтимолій мусоидат мекунад.

3. Имконияти истифодаи пайвастагихо дар озмоишхой пеш аз клиникй. Як қатор пайвастагихо, ки дар таҳқиқот ба даст оварда шудаанд, фаъолияти намоёнро дар концентратсияхои микромоляр ишиш доданд, ки аз имконияти истифодаи ояндаи онҳо дар арзёбии самаранокии пеш аз клиникй шаҳодат медиҳад. Ин пайвастагихоро метавон дар *in vitro* дар хатҳои гуногуни хучайраҳо, инчунин *in vivo* дар моделҳои таҷрибавӣ, ки шароити патологиро, ки бо фаъолияти аз ҳад зиёди TNAP алоқаманданд, санчида мешаванд.

4. Имконияти истифода дар тадқиқоти асосии биотиббӣ. Тиадиазолопириимидинҳои синтезшуда на танҳо ҳамчун моддаҳои табобатии әхтимолӣ, балки ҳамчун шарҳҳо барои омӯзиши нақши фосфатазаи ишқорӣ дар равандҳои биологӣ низ ҷолибанд. Онҳоро дар таҷрибаҳои моделӣ барои омӯзиши механизми амали фермент, танзими он ва арзёбии таъсири боздории фермент ба равандҳои физиологӣ ва патологӣ истифода бурдан мумкин аст.

5. Татбики равандҳои синтетикии таҳияшуда дар синтези органики ва фармокологӣ. Усулҳои нави синтезе, ки дар ин рисола таҳия шудаанд метавонанд барои тайёр кардани доираи васеи пайвастагихои функционалии гетеросиклӣ истифода бурда шаванд. Ин равандҳо дар синтези органикӣ, аз ҷумла барои таҳияи мачмӯи пайвастагихои нави гетеросиклӣ дар доҳили барномаҳои скрининги баландмаҳсулбарои молекулаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол, татбиқшаванда мебошанд.

6. Таҳияи замина барои рушди пайвастагихои биологии фаъоли ватанӣ. Ин таҳқиқот метавонад кисми стратегияи рушди илми фармасевтии миллӣ бошад, ки ба таҳияи молекулаҳои нави биологии фаъол, баҳусус дар кишварҳои дорои захираҳои маҳдуд, нигаронида шудааст. Маълумоти бадастовардашударо метавон барои мақсадҳои таълимӣ, таҳқиқотӣ ва амалий дар доираи барномаҳои илмӣ ва дар тайёр кардани мутахассисон дар соҳаи илми химияи органикӣ ва доруворӣ истифода бурд.

## **I. Мақолаҳо, ки дар мачаллаҳои тавсияшудаи Комиссияи олии аттестацисионии наазди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудаанд**

**[1-А] Мамадшоева С.С.** Дар бораи фаъолияти биологии ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пириимидин / Халикова М.Ҷ., Мамадшоева С.С., Наимов И.З., Раҳимов И.Ф., Куканиев М.А., Сафаров С.Ш. // Бюллетени тибии Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон – 2022. Ҷилди XII, № 3. Сах. 108–116.

**[2-А] Мамадшоева С.С.** Синтез ва ҳосиятҳои боздорандай 8-ивазшудаи-3-фтор-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пириимидинҳо / Амроҳонов А. С., Мамадшоева С. С., Ҷаъфарӣ Б., Халикова М.Ҷ., Саидов А. А., Раҳимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Илм ва инноватсия - 2022. С. 116–128.

**[3-А] Мамадшоева С.С.** Тайёр кардани 2-амино-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин / Халикова М.Ч., Наимов И.З., Сафаров С.Ш., Мамадшоева С.С., Чаъфарӣ Б., Лангер П., Самихов Ш.Р. // Бюллетени Донишгоҳи омӯзгорӣ (ilmҳои табиӣ). Нашрияи Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айнӣ – 2021. № 3-4 (11-12). С. 292–300.

**[4-А] Мамадшоева С.С.** Фосфатазаҳои ишқорӣ сафедаҳои иммунии гайрианъанавӣ мебошанд / Мамадшоева С.С., Чаъфарӣ Б., Халикова М.Ч., Саидов А.А., Раҳимов И.Ф., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. // Илм ва инноватсия - 2021. № 4. С. 152–162.

**[5-А] Мамадшоева С.С.** 7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидинҳо ҳамчун ингибиторҳои интихобии фосфатазаҳои ишқорӣ (TNAP, IAP), гидролазаҳои энтонуклеотидтрифосфат (ENTPDаза 1,2,3,8), пептидазаи дипептидил-4 (DPP-4) / Чаъфарӣ Б., Мамадшоева С. С., Халикова М.Ч., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш. // Илм ва инноватсия - 2020. № 4. С. 222–231.

**[6-А] Мамадшоева С.С.** Фосфатазаҳои ишқорӣ (ФИ), 2-ивазшуда-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидинҳо ҳамчун ингибиторҳои фосфатаза: синтез, соҳтор-фаъолият, пайвастшавии молекулавӣ / Чаъфарӣ Б., Мамадшоева С. С., Халикова М.Ч., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Раҳимов И. Ф., Лангер П., Сафаров С. Ш // Паёми Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Силсилаи илмҳои табиӣ - 2020. № 2. С. 177–186.

**[7-А] Мамадшоева С.С.** Тайёр кардани 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин / Мамадшоева С. С., Чаъфарӣ Б., Халикова М.Ч., Наимов И. З., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Паёми Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Силсилаи илмҳои табиӣ - 2020. № 4. С. 242–252.

## **II. Рӯйхати мақолаҳо дар маҷмӯаҳои конфронсҳои байналмилалӣ**

**[8-А] Мамадшоева С.С.** Реаксияҳои каталитикии палладий дар пайвасткунии реаксияи Сузуки-Мияура барои синтези ҳосилаҳои нави системаҳои гетеросиклӣ ва механизмҳои онҳо / Холов М. Ш., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалии илмӣ-амалӣ "Маълумоти калон ва зеҳни сунъӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа" (16-17 октябри соли 2025). С. 443-445.

**[9-А] Мамадшоева С.С.** Синтез, пайвасткунии молекулавӣ ва омӯзиши фаъолияти биологии 2-арилизатсияшудаи 12Н-бензотиазоло[3,2-в]киназолин-12-онҳо бар зидди мономиноксидазаҳо / Наимов И. З., Гайбизода М. К., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалии илмӣ-амалӣ "Маълумоти калон ва зеҳни сунъӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа" (16-17 октябри соли 2025). С. 392-395.

**[10-А] Мамадшоева С.С.** Таъсири соҳтори кислотаҳои борони арил ва шароити реаксия ба самаранокии пайвастшавии салибии

Сузуки-Мияура дар синтези ҳосилаҳои 2-Бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин / Мамадшоева С.С., Холиқова С., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалии илмӣ-амалӣ «Нақши зеҳни сунъӣ дар саноат, энергетика, соҳтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамикунонии иқтисодиёт ва рушди инноватсионии Тоҷикистон», баҳшида ба эълони солҳои 2025–2030 ҳамчун «Солҳои иқтисоди рақамиӣ ва рушди инноватсия» (2–3 майи соли 2025), саҳ. 138–142.

[11-А] **Мамадшоева С.С.** 2-Бромо-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин-8-хлор-2-метилбензотиазоло[3,2-а]пиrimидин-4-он — субстратҳо барои реаксияи пайвасташавии салибии Сузуки-Мияура, ки бо палладий катализ карда мешавад / Мамадшоева С. С., Холов М. Ш., Беҳзод Д., Халикова М.Ч., Саидов А., Раҳимов И., Самихов Ш. Р., Петр Л., Сафаров С. Ш // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси III байналмилалии илмӣ-амалӣ дар мавзӯи «Рушди илми химия ва соҳаҳои татбиқӣ онҳо», баҳшида ба 80-солагии хотираи доктори илмҳои химия, узви вобастаи Академияи миллии илмҳои Федератсияи Русия, профессор Бурӣ Ҳакимовиҷ Кимсанов (10 ноября соли 2021). С. 91–97.

[12-А] **Мамадшоева С.С.** Омодасозӣ ва ҳосиятҳои ингибитории ҳосилаҳои нави 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин ҳамчун ингибиторҳои эҳтимолии Н-TNAP, Н-IAP / Мамадшоева С.С., Ҷаъфарӣ Б., Халикова М.Ч., Қарамбахшоев Ҳ.З., Саидов А.А., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳои Конфронси байналмилалии II илмӣ-амалӣ "Нақши занони олимон дар рушди илм, инноватсия ва технология" - 2021. Саҳ. 163–170.

[13-А] **Мамадшоева С.С.** Реаксияи Сузуки-Мияура, ки бо катализҳои палладий барои баъзе гетеросиклҳои дорои S- ва N катализ карда шудааст / Амроҳонов А.С., Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Беҳзод Д., Халикова М.Ч., Самихов Ш. Р., Петр Л., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳо аз аввалин конфронси байналмилалии илмӣ-амалӣ «Дурнамои рушди тадқиқот дар химияи пайвастагиҳои координатӣ ва ҷанбаҳои татбиқӣ онҳо», баҳшида ба хотираи профессор Саодат Муҳаммадовна Баситова, 80-солагии таваллудаш ва 60-солагии фаъолияти таълимӣ ва тадқиқотии доктори илмҳои химия, профессор Онаджон Азизқуловна Азизқуловна. (30–31 марта соли 2022). С. 247–251.

[14-А] **Мамадшоева С.С.** Ҳусусиятҳои ингибитории 7-(трифлуорометил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиrimидинҳо / Ҷафари Б., Мамадшоева С. С., Наимов И. З., Халикова М. Ч., Лангер П., Сафаров С.Ш // Симпозиуми байналмиллалӣ оид ба рушди инноватсионии илм. 2020. Саҳ. 209–211.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутунян, А.А. Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азагетероциклов. /А.А. Арутунян // дис. ... канд. хим. наук. – Ереван: - 2017, - 247 с.
2. Куканиев, М.А. Синтез и химические превращения конденсированных производных 1,3,4-тиадиазола / М.А. Куканиев // дис. ... д-ра хим. наук. - Душанбе: - 1997, - 463 с.
3. Куканиев, М.А. Химия и биологическая активность 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина. /М.А. Куканиев, Т.М. Салимов, К.Х. Хайдаров // - Москва: Спутник, - 2004, -С. 157-159.
4. Куканиев, М.А. 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидины: синтез, свойства. / М.А. Куканиев, З.Г. Сангов, Р.О. Рахмонов, Ю. Хаджибаев, Т.М. Салимов, Н.М. Игидов // Душанбе, -2019, -С. 128-131.
5. Павленко, А.А. Новые линейно связанные и конденсированные системы на основе 2-амино(бензо)тиазолов и их производных: дис. ... канд. хим. наук: - Воронеж: -2006. -С. 135.
6. Сайд Вали Султан. Синтез и превращения полифункциональных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук: -Душанбе: -2012. С. 107.
7. Сангов, З.Г. Синтез и антимикробная активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина: дис. ... канд. хим. наук: -Душанбе: -2004. С. 114.
8. Шарипова, Р.Я. Синтез, превращения и свойства 2-бром-5-нитро-6-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазола: дис. ... канд. хим. наук: -Душанбе. 2004. С. 104.
9. Allen, C.F. The structure of certain polyazaindenes. II. The product from ethyl acetoacetate and 3-amino-1,2,4-triazole / C.F. Allen, H.R. Beilfuss, Burness G.A., G.A. Reynolds, J.F. Tinker, J.A. VanAllan //J. Org. Chem. - 1959, -Vol. 24, No 6, P. 779–787.
10. Clare, B.W. Carbonic anhydrase inhibitors. Part 86. A QSAR study on some sulfonamide drugs which lower intra-ocular pressure, using the ACE non-linear statistical method / B.W. Clare, C.T. Supuran // Eur. J. Med. Chem. -2000, -Vol. 35, P. 859–865.
11. Glennon, R.A. Mesoionic xanthine analogs: phosphodiesterase inhibitory and hypotensive activity / R.A. Glennon, M.E. Rogers, J.D. Smith, M.K. El-Said. , J.L. Egle // J. Med. Chem. -1981, -Vol. 24, P. 658–661.
12. Glennon, R. A. Mesoionic xanthine analogs: antagonists of adenosine receptors / R. A. Glennon, S. M. Tejani-Butt, W. Padgett, J. W. Daly // J. Med. Chem. – 1984. – Vol. 27. P. 1364–1367.
13. Katritzky, A. R. Synthesis and physicochemical properties of thiadiazolo[3,2-а]pyrimidinesulfonamides and thiadiazolo[3,2-а]triazinesulfonamides as candidates for topically effective carbonic anhydrase inhibitors / A. R. Katritzky, K. C. Caster, T. H. Maren, C. W. Conroy, A. Bar-Ilan // J. Med. Chem. – 1987. – Vol. 30. P. 2058–206.

## АННОТАЦИЯ

на автореферат диссертации Мамадшозода Сакины Саломатшо «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (AP)», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

**Ключевые слова:** гетероциклические соединения, тиадиазолопиrimидины, 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а]пиrimидина, реакция Сузуки-Мияуры, нуклеофильное замещение, щелочные фосфатазы, ингибиторы, молекулярный докинг, структура-активность, производные трифторметилпиrimидина.

**Целью исследования** является целенаправленный синтез, структурный анализ и оценка биологической активности новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина.

**Методы исследования.** В работе использован комплексный подход, включающий синтез новых производных тиадиазолопиrimидина с помощью реакций Сузуки-Мияуры и нуклеофильного замещения. Структура и чистота соединений охарактеризованы методами ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии и ВЭЖХ/ГХ, а биологическая активность оценена с помощью молекулярного докинга и *in vitro* скрининга.

**Научная новизна** работы заключается в том, что впервые осуществлен целенаправленный синтез 34 новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидина и разработаны эффективные методы функционализации его ядра с использованием реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры и нуклеофильного замещения. Впервые для данного класса соединений установлены закономерности "структурно-свойство", выявлены перспективные соединения с ингибирующей активностью в отношении щелочных фосфатаз и показана принципиальная возможность их использования в качестве объектов для фармакологических исследований.

**Практическая значимость** работы заключается в создании библиотеки новых перспективных соединений-кандидатов для разработки лекарственных средств, направленных на лечение патологий, ассоциированных с повышенной активностью щелочных фосфатаз (заболевания костей, онкологические и другие патологии). Разработанные методики синтеза могут быть использованы в научно-исследовательской и образовательной деятельности.

**Публикации:** По результатам исследования опубликовано в 7 научных статьях в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте Республики Таджикистан и 7 тезисах докладов, апробированных на международных конференциях.

**Область применения:** Результаты работы могут быть использованы в фармацевтической промышленности для разработки новых лекарственных препаратов, в образовательном процессе химических и фармацевтических специальностей, а также в научно-исследовательской деятельности профильных учреждений.

## ФИШУРДА

оид ба рисолаи илмии Мамадшозода Сакина Саломатшо дар мавзӯи «Синтези ҳосилҳои табдиёлёфтаи 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин ва ҳосияти ингибитории онҳо нисбати фосфатазаҳои ишқорӣ (AP)», барои дарёфти дараҷаи илмии номзади илми химия аз руи ихтисоси 02.00.03 - Химия органикӣ

**Ҳадафи таҳқиқот:** Синтези ҳадафнок, таҳлили соҳторӣ ва арзёбии фаъолияти биологии ҳосилаҳои нави табдиёлёфтаи 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин.

**Калидвоҷаҳо:** пайвастҳои гетеросиклики, тиадиазолопиrimидинҳо, 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин, реаксияи Сузуки-Мияура, ивазкунии нуклеофилӣ, фосфатазаҳои **ишқорӣ**, ингибиторҳо, докинги молекулярӣ, соҳтор-фаъолият, ҳосилҳои табдиёлёфтаи трифторметилпиrimидин.

**Усулҳои таҳқиқот:** Синтези ҳосилаҳои нави тиадиазолопиrimидинро бо истифода аз реаксияҳои Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилро дар бар мегирад. Соҳтору холисии пайвастҳо бо усулҳои РМА, спектроскопияи ИК, хромато-масс-спектрометрӣ муайан карда шуда, фаъолияти биологӣ бо усулҳои докинги молекулярӣ ва скрининг *in vitro* арзёбӣ шудааст.

**Аҳамияти илмӣ:** Нахустин бор синтези 34 ҳосилаҳои нави табдиёлёфтаи 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиrimидин анҷом дода шуда ва усулҳои самарабори функционализатсияи ядрои он бо истифода аз реаксияҳои Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилӣ тарҳрезӣ шуданд. Нахустин бор барои ин гурӯҳи пайвастҳо қонунҳояти «соҳтор-ҳосият» мӯкаррар карда шуда, пайвастҳои умебаҳш бо фаъолияти ингибиторӣ нисбати фосфатазаҳои қавӣ муайан шудаанд ва имконияти асосии истифодаи онҳо ҳамчун объекто барои таҳқиқоти фармакологӣ нишон дода шуд.

**Нашрияҳо:** Дар натиҷаи таҳқиқот 7 мақолаи илмӣ дар нашрияҳои тавсияшудаи Комиссияи олии аттестатсияи назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва 7 маҳзури маърӯза дар конфронсҳои байналмилалӣ чоп шудаанд.

**Соҳаи татбик:** Натиҷаҳои кор метавонанд дар саноати фармасевтӣ барои тарҳрезии доруҳои нав, дар раванди таълими ихтисосҳои кимиёӣ ва фармасевтӣ, инҷунин дар фаъолияти таҳқиқотии муассисаҳои ихтисосӣ истифода шаванд.

## ABSTRACT

on dissertation by Mamadshozoda Sakina Salomatsho, entitled "Synthesis of Derivatives of 2-Bromo-7-(trifluoromethyl)-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine and their Inhibitory properties against Alkaline Phosphatases (AP)", prepared for degree of Candidate of chemical sciences in specialty 02.00.03 – Organic Chemistry:

**Research objective:** Targeted synthesis, structural analysis, and evaluation of the biological activity of new derivatives of 2-bromo-7-(trifluoromethyl)-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine.

**Keywords:** Heterocyclic compounds, thiadiazolopyrimidines, 2-bromo-7-(trifluoromethyl)-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine, Suzuki-Miyaura reaction, nucleophilic substitution, alkaline phosphatases, inhibitors, molecular docking, structure-activity relationship, trifluoromethylpyrimidine derivatives.

**Methods:** The work employed a comprehensive approach, including the synthesis of new thiadiazolopyrimidine derivatives using Suzuki-Miyaura reactions and nucleophilic substitution. The structure and purity of the compounds were characterized by NMR, IR spectroscopy, chromatography-mass spectrometry, and HPLC/GC, while biological activity was assessed using molecular docking and in vitro screening.

**Scientific novelty:** The targeted synthesis of 34 new derivatives of 2-bromo-7-(trifluoromethyl)-5-oxo-5H-1,3,4-thiadiazolo[3,2-a]pyrimidine was accomplished for the first time, and efficient methods for functionalizing its core using Suzuki-Miyaura cross-coupling and nucleophilic substitution reactions were developed. For this class of compounds, structure-activity relationships were established for the first time, promising compounds with inhibitory activity against alkaline phosphatases were identified, and the fundamental possibility of their use as objects for pharmacological research was demonstrated.

**Practical significance:** Creation of a library of new promising candidate compounds for the development of drugs aimed at treating pathologies associated with increased alkaline phosphatase activity (bone diseases, oncological and other pathologies). The developed synthesis methodologies can be used in research and educational activities.

**Publications:** Based on the research results, scientific articles have been published in journals recommended by the Higher Attestation Commission under the President of the Republic of Tajikistan, and 7 conference abstracts have been presented at international conferences.

**Application area:** The results of the work can be used in the pharmaceutical industry for the development of new drugs, in the educational process for chemical and pharmaceutical specialties, as well as in the research activities of specialized institutions.