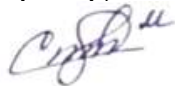


НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА
Институт химии им В.И. Никитина
Научно-исследовательский центр экологии и окружающей среды
Центральной Азии (Душанбе)

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

На правах рукописи



МАМАДШОЗОДА САКИНА САЛОМАТШО

**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 «29» января 2026 г. в 13:00 ч. на заседании диссертационного совета 6D.KOA-010 при Таджикском национальном университете по адресу: 734025, г. Душанбе, пр. Рудаки 17. Е-mail: nazira64@mail.ru; 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.

Автореферат разослан « _____ » _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук



Бекназарова Н.С.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. За последние два-три десятилетия усиление процессов глобализации сопровождается нарастающей деградацией природных экосистем и активизацией миграционных потоков. Эти изменения способствуют возрастанию воздействия на организм человека комплекса неблагоприятных факторов как внешнего, так и внутреннего происхождения. Рост заболеваний населения обусловлен совокупным действием физических, химических и биологических агентов, а также, активацией предрасположенных патологических механизмов. В результате наблюдается увеличение распространенности различных заболеваний включая психические расстройства, сердечно-сосудистые, онкологические и инфекционные патологии. В сложившейся ситуации актуализировалась необходимость создания новых лекарственных средств, обладающих высокой эффективностью и минимальной токсичностью, которые могли бы применяться как в терапевтических, так и в диагностических целях. Это требует развития новых методов синтеза и разработки современных подходов в данной области исследований. Настоящее исследование подчёркивает ключевую роль гетероциклических соединений в создании новых фармакологических препаратов, которые составляют свыше 90 % всех современных лекарственных средств. Особое внимание уделено изучению механизмов их действия, что способствует углублению понимания биохимических процессов и стимулирует развитие таких научных направлений, как органическая химия и биохимия. В современной фармацевтической науке и практике ключевое значение приобретают технологии высокопроизводительного скрининга (High-Throughput Screening, HTS) и комбинаторной химии, которые позволяют ускорить процессы поиска и оптимизации биологически активных соединений, позволяют проводить масштабный анализ тысяч химических соединений в кратчайшие сроки. Благодаря этим технологиям были идентифицированы перспективные молекулы среди серо- и азотосодержащих гетероциклических структур. Полученные соединения послужили фундаментом для создания инновационных лекарственных препаратов, часть из которых уже внедрена в клиническую практику. Современный этап развития химии в значительной степени базируется на достижениях химической науки, которая обеспечивает фундамент для создания новых фармакологических средств. Эффективная разработка лекарственных препаратов требует детального понимания химических свойств и взаимодействий между молекулами. В этом контексте особую научную ценность представляют азотсодержащие гетероциклы, в частности пиримидины. Эти соединения служат важными структурными элементами биомолекул и играют ключевую роль в регуляции биохимических процессов, происходящих в живых организмах.

Пурины - это важные органические молекулы, выполняющие ключевые функции в организме. Они необходимы для хранения и передачи генетической информации, выработки энергии и многих других процессов. Однако дисбаланс в метаболизме пуринов может привести к различным

заболеваниям, таким как подагра. Понимание роли пуринов в организме является важным для современной медицины.

Индольный фрагмент - представляющий собой бициклическую гетероароматическую систему, является структурным мотивом, обнаруживаемым в широком спектре биогенных молекул. К ним относятся аминокислота триптофан, фитогормон гетероауксин (индолилуксусная кислота), а также различные биологически активные триптамины и миндальные алкалоиды. Биологическая значимость индольного фрагмента обусловлена его способностью к разнообразным взаимодействиям и конформационным изменениям в структуре биомолекул.

Тиазольное ядро - структурно представляющее собой гетероциклическое соединение с атомом серы и атомом азота в пятичленном кольце, обнаруживается в ряде биогенных молекул. Тиазольное кольцо входит в состав витамина В1, пенициллина и фермента карбоксилазы, которые играют важную роль в метаболических и физиологических процессах. Производные тиазола, такие как сульфатиазолы, также имеют значительное фармакологическое значение и используются в медицине как противомикробные средства.

Хиназолины также представляет собой важный класс соединений. Известные природные алкалоиды, такие как пеганин, который используется как антихолинэстеразное средство, и фебрифугин, обладающий мощным противомаларийным действием. Синтетические производные хиназолина, такие как метаквалон (психотропное средство), хинетазон (диуретик) празозин (для лечения сердечно-сосудистых заболеваний) и аналог эфавиренца (противовирусный препарат), также широко применяются в медицине.

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 в 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 значительный прогресс в изучении гетероциклических структур, область тиадиазолопиримидинов 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 разнообразных лекарственных препаратов. В данном фрагменте акцентируется внимание на важности созданных и сложных производных азотсодержащих гетероциклических соединений. 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, когда разные гетероциклические структуры объединяются в более сложные, приводит к образованию поликонденсированных молекул. Эти соединения, обладающие планарной геометрией и особой электронной структурой, демонстрируют уникальные физико-химические и биологические характеристики. Комбинирование фармакофорных мотивов различной природы создаёт потенциал для получения веществ, обладающих свойствами, отличающиеся от таковых у исходных компонентов.

Таким образом, можно утверждать, что синтетические и конденсированные 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. Проведённое 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 систем.

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

Таким образом, данное исследование интегрируется в общенаучный контекст 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 интеграцию 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] пиримидине. 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] пиримидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (АР)», 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 тиadiaзолопиримидинов, 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 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, содержащих пиримидиновое 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 тиadiaзолопиримидиновых 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 тиadiaзолопиримидинового ряда, разработка рекомендаций по практическому применению перспективных экологически чистых соединений на основе данного скаффолда.

Объектами исследования являются синтезируемые производные 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, включая амин- и арилзамещённые соединения; молекулярные модели ферментов семейства щелочных фосфатаз, используемые в качестве биологических мишеней 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

биологической активности новых азотсодержащих гетероциклических соединений на основе 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 тиадиазолопиримидина 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 5Н- 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 доказана 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 арил- производных, 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-активные зависимости (SAR) для амин- и арилзамещённых производных тиадиазолопиримидинов, характеризующие влияние замещений на ингибиторную 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 (^1H -, ^{13}C -, ^{19}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 молекул; 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 научной работы, формулировании цели и задач, а также в проведении всего комплекса экспериментальных и аналитических работ. Автором лично

разработаны и реализованы эффективные методы синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидина, выполнена оптимизация условий протекания реакций. Результаты исследования обобщены и интерпретированы 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 Республиканских 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 изложена 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 каталитических реакций. Особое внимание уделено использованию реакции Сузуки–Мияуры для получения арилзамещённых 7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] пиримидинов. 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 получения, установления строения синтезированных соединений, а также анализа взаимосвязи между их структурой и биологической активностью. На основе этих данных выполнена их интерпретация в контексте цели 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] пиримидина 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, принадлежащие к семейству эктонуклеотидаз. Это семейство состоит из ферментов, метаболизирующих нуклеотиды, которые экспрессируются на плазматической мембране и имеют внешне ориентированные активные центры. Ферменты щелочной фосфатазы (AP) встречаются во всех живых организмах - от бактерий до человека. Они участвуют в реакциях, в ходе которых удаляются фосфатные группы из разных соединений, например, превращая нуклеотиды в нуклеозиды путем гидролиза. AP также ответственны за образование клеточной сигнальной молекулы аденозина посредством гидролиза аденозинмонофосфата (АМФ). Кроме того, их можно считать важными модуляторами передачи сигналов пуринергических клеток. Другая важная роль 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, этот фермент сверхэкспрессируется 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 снижен. IAP в основном доступен в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), особенно в двенадцатиперстной кишке, и является потенциальной мишенью для лечения воспалительного синдрома кишечника, сепсиса и антибиотико-ассоциированной диареи может привести к различным болезненным состояниям, а новые исследования показывают корреляцию между высокими уровнями AP и некоторыми заболеваниями, такими как злокачественные новообразования и заболевания костей; таким образом, их можно лечить, ингибируя этот фермент. Повышение уровня AP в сыворотке может привести к различным заболеваниям, а новые исследования показывают корреляцию между высокими уровнями AP и некоторыми заболеваниями, 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 AP.

Реакция кросс-сочетания Сузуки, названная в честь японского исследователя Акиры Сузуки, представляет собой одну из наиболее универсальных и широко применяемых реакций в органической химии для образования углерод-углеродных связей (C–C). В этой реакции органогаллиды (арильные, алкенильные и алкинилгалогениды) вступают в реакцию с органоборатами (боровыми кислотами, их сложными эфирами или трифторбората калия), используя палладиевый катализатор и основание.

Реакция Сузуки-Мияуры включает несколько основных этапов катализаторного цикла:

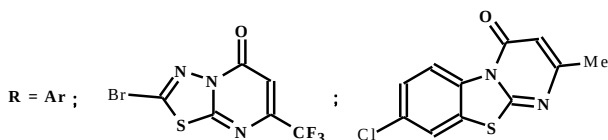
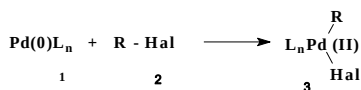
- Окислительное присоединение — палладиевый катализатор окисляется до более высокозаряженной формы, которая затем взаимодействует с органогаллидами.
- Трансметаллирование — это процесс обмена металлами между палладием и органоборатом, где палладий передает органическую группу (например, арильную группу) бору.
- Восстановительное элиминирование — на последнем этапе палладий восстанавливается, и образуется новая углерод-углеродная связь, а также восстанавливается исходный катализатор.

Благодаря этому механизму реакция становится высокоэффективной и универсальной, что позволяет синтезировать сложные органические соединения с образованием связей между атомами углерода. Важнейшими особенностями реакции Сузуки-Мияуры являются высокая селективность, хорошая совместимость с различными функциональными группами и возможность получения молекул с высокими выходами и чистотой. В последние годы реакция Сузуки-Мияуры приобрела огромное значение в органической химии, поскольку она обеспечивает получение как простых, так и функционализированных органических соединений, что делает ее важным инструментом при синтезе фармацевтических веществ, агрохимических соединений, а также для создания новых материалов с

уникальными свойствами. Палладий выступает в роли катализатора как в гомогенных, так и в гетерогенных реакционных системах, что позволяет проводить процессы при мягких условиях, например, при относительно низких температурах и давлениях, что совместимо с различными чувствительными функциональными группами. Кроме того, в последние годы наблюдается развитие реакции Сузуки с участием новых борорганических соединений, таких как боровые кислоты, сложные эфиры и другие компоненты, доступные в торговле, что делает реакцию ещё более удобной и доступной для синтезов. Это также открыло новые возможности для функционализации молекул и получения более разнообразных продуктов, что делает её важным инструментом в современных синтетических стратегиях. В целом, реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияуры продолжает оставаться одним из самых мощных и широко применяемых методов синтеза в органической химии, предлагая исследователям и химикам новые способы создания сложных молекул с уникальными функциональными свойствами.

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

1. **Введение палладия в связь R-X:** На первом этапе происходит взаимодействие органогиалида (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)).
2. **Разрыв связи σ:** Взаимодействие с палладием приводит к разрыву связи σ (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 σ-связей:** В результате этого разрыва образуются две новые σ-связи: одна между палладием и атомом углерода, а другая между палладием и атомом галогена. Этот процесс приводит к образованию палладиевого комплекса с органогиалидами и является основой для дальнейшего синтеза новой углерод-углеродной связи.



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

Этот процесс назван так из - за увеличения степени окисления металла, которая возрастает на два. 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 σ -донорные лиганды, такие как третичные фосфины, увеличивают эту электронную плотность. Считается, что точный механизм окислительного присоединения немного отличается в зависимости от природы галогенидорганического субстрата. Предполагается, что реакция может протекать через один из двух различных процессов. Первый пример механизма (показанный ниже) можно сравнить с нуклеофильным ароматическим заместителем, где металл действует как нуклеофил. **Схема 2.**

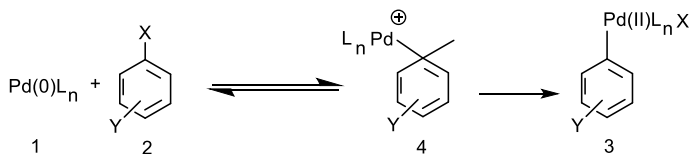


Схема 2. Механизм окислительного присоединения S_nAr

Было обнаружено, что данные, собранные из нескольких избранных 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.**

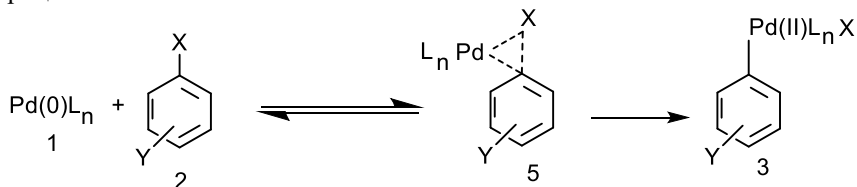


Схема 3. Согласованный механизм окислительного присоединения

Было обнаружено, что данный механизм согласуется с большинством данных, собранных в ходе исследований стадии окислительных присоединений. В случае окислительного присоединения с участием $\text{Pd}(0)\text{L}_2$ прямое образование окислительного аддукта в транс-конфигурации обычно считается запрещенным по симметрии. Это было недавно доказано теоретическими исследованиями, в которых было подтверждено, 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.**

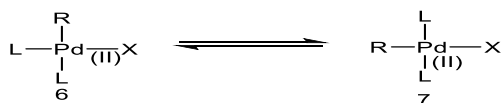


Схема 4. Изомеризация окислительного аддукта из цис-геометрии в транс-геометрию

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 поддерживают 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 металлорганические 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 каталитического цикла, этот процесс заключается во взаимодействии между "активированным" арилборатанионом 8 и трансокислительным аддуктом 7, что приводит к формированию транс-диарилпалладиевого (II) комплекса 10, а также неорганической боратной соли 9, как побочного продукта (**Схема 5**).

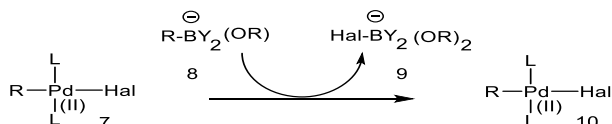


Схема 5. Стадия трансметаллирования с участием отрицательно заряженного арилборат-иона

В этой версии процесса, роль основания заключается в образовании отрицательно заряженного арилборат-иона 8. Считается, что образование этой четвертичной разновидности увеличивает нуклеофильность, т.е. в отличие от ранее описанной модели, альтернативный вариант каталитического цикла включает 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 данном случае, основание способствует формированию комплекса (оксо) палладия(II) 12, а не четвертичного боратаниона 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, которая делает палладиевый центр более электрофильным.

Схема 6.

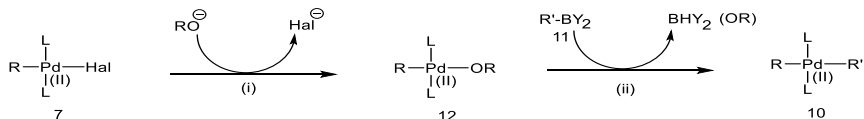


Схема 6. Стадия трансметаллирования

Масерасом и коллегами были проведены недавние вычислительные исследования, направленные на изучение сложных механизмов каталитического цикла. В частности, DFT-моделирование стадии трансметаллирования продемонстрировало, что "контрольная" реакция между нейтральной фенолбороновой кислотой и бромидным комплексом фенолпалладия (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.**

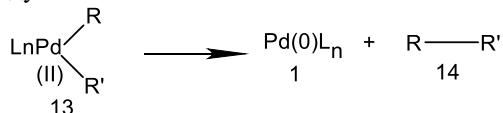


Схема 7. Изомеризация транс-изомера в цис-изомер

Затем регенирированная форма палладия (0) (1) может повторить 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 утверждено, что теоретически, если используются объемные, менее богатые электронами фосфиновые лиганды, барьеры для окислительного присоединения возрастут, в то время как барьеры для восстановительного элиминирования, напротив, уменьшатся. **Схема 8, 9.**

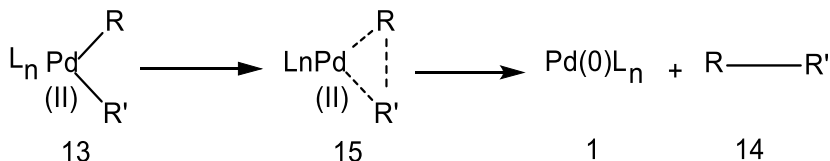


Схема 8. Согласованный процесс образования связи C-C

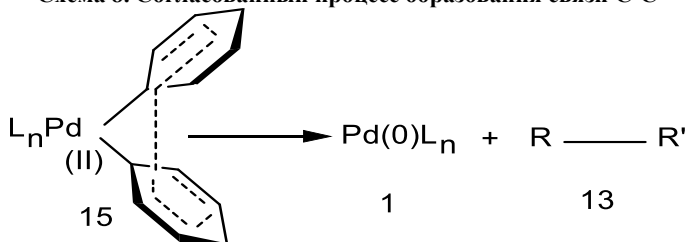


Схема 9. π-орбитали в восстановительное элиминирование

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.

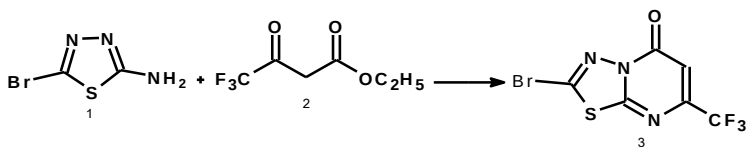


Схема 10. Реакция циклоконденсации соединений 1 и 2

Для проведения дериватизации выполнялось нуклеофильное замещение брома с использованием аминов ($1 + R^1R^2NH \rightarrow 4$ Схему 10) в качестве нуклеофилов, а также применялась палладий - катализируемая реакция кросс-сочетания Сузуки-Мияуры.

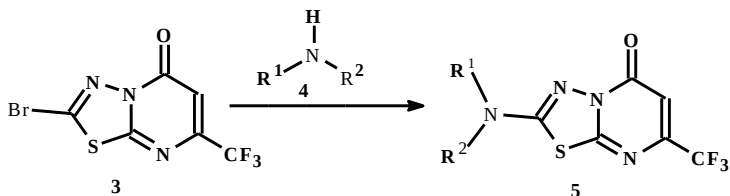


Схема 11. Получение соединения 5 из соединений 3 и 4

Условия: амин (2 эквивалент), MeOH (растворитель), температура 20°C, 5 ч. 3 (выход): а) $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$ (91%); б) $R_1=H$, $R_2=4-FC_6H_4$ (90%); в) $R^1=H$, $R^2=3-MeOC_6H_4$ (60%); д) $R^1=H$, $R^2=4-EtOC_6H_4$ (91%); е) $R^1=H$, $R^2=4-iPrC_6H_4$ (87%); ф) $R^1=H$, $R^2=4-H_2NC_6H_4$ (65%); г) $R^1=H$, $R^2=аллил$ (75%); х) $R^1=H$, $R^2=nPr$ (30%); и) $R^1=H$, $R^2=nBu$ (66%); j) $R^1=H$, $R^2=nPent$ (72%); к) $R^1=H$, $R^2=(Me)_2NCH_2CH_2$ (45%); л) $R^1=Me$, $R^2=NH_2$ (51%); м) $R^1=nBu$, $R^2=nBu$ (67%); н) $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$ (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**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-FC_6H_4$ (91%), **5c**: $R_1 = H$, $R_2 = 3-MeOC_6H_4$ (92%), **5d**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-EtOC_6H_4$ (90%), **5e**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-iPrC_6H_4$ (87%), **5f**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-H_2NC_6H_4$ (66%), **5g**: $R_1 = H$, $R_2 = аллил$ (75%), **5h**: $R_1 = H$, $R_2 = nPr$ (56%), **5i**: $R_1 = H$, $R_2 = nBu$ (65%), **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**) демонстрируют высокие выходы (60-91%), что подтверждает их высокую реакционную способность. Использование алкиламинов (**5h-i**) приводит к снижению выходов, однако увеличение длины углеродной цепи (от nPr к $nPent$) улучшает выходы (от 30% до 72%). В случае N-замещённых аминов (**5k-n**) наблюдаются умеренные выходы (45-67%), что может быть связано с их стерической затруднённости. Низкий выход для метилгидразина (**5l**, 51%) и N-метиланилина (**5n**, 50%) указывает на влияние стерических и электронных факторов на реакционную способность. Таким образом, условия реакции позволяют эффективно функционализировать соединение

3, особенно в случае ароматических аминов, что делает данный подход перспективным для синтеза широкого спектра производных. Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены с использованием данных ЯМР ^1H , ^{13}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 ^1H был записан в CD_3SOCD_3 (диметилсульфоксид- d_6), и наблюдались следующие характерные сигналы (δ , м.д., Гц) 10.86 (с, 1H, NH) — сигнал протона аминогруппы, указывающий на наличие водородной связи, 7.63 (дд, $3J = 8.75$ Гц, $4J = 1.12$ Гц, 2H, CH_{Ar}) — сигналы ароматических протонов, характерные для замещённого бензольного кольца, 7.44 (т, $3J = 7.81$ Гц, 2H, CH_{Ar}) — дополнительные сигналы ароматических протонов, 7.13 (т, $3J = 7.36$ Гц, 1H, CH_{Ar}) — сигнал протона в пара-положении бензольного кольца, 6.87 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$) — сигнал протона гетероциклического фрагмента, связанного с ароматическим кольцом.

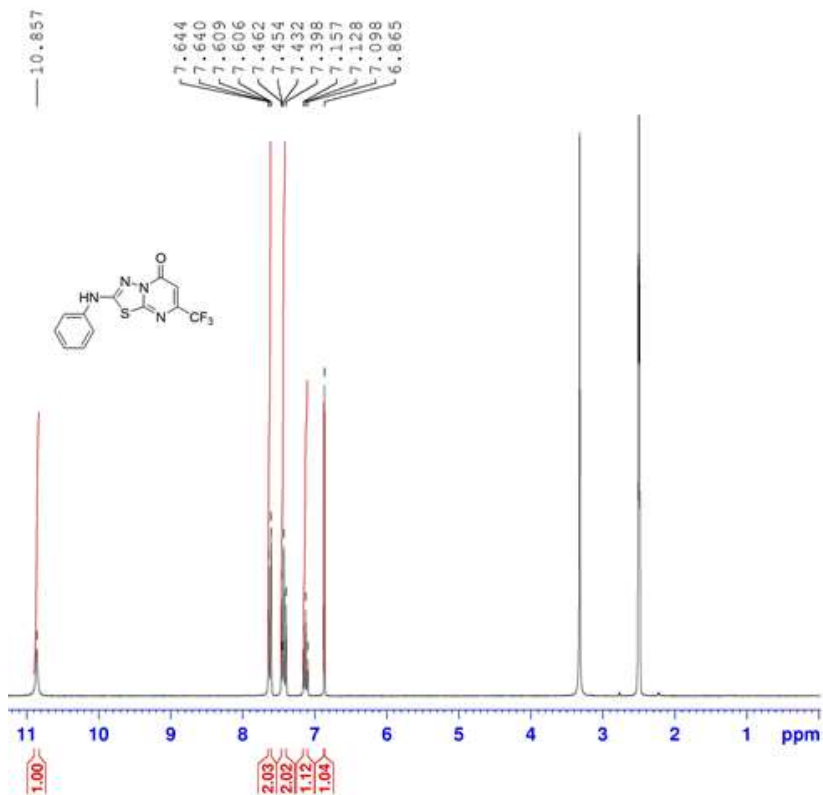


Рисунок 1.- Спектр протонного магнитного резонанса (ЯМР ^1H) 2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (5a) в дейтерированном диметилсульфоксиде (CD_3SOCD_3)

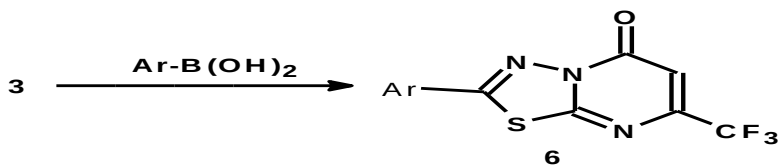


Схема 12. – Синтез соединения 6 на основе 3

Условия: Ar-B(OH)_2 (1.1 эквивалент), Pd(OAc)_2 (10 моль%), Xantphos (2.0 эквивалент), K_2CO_3 (2.0 эквивалент), 1,4-диоксан (растворитель), 100°C , 16 ч. 4 (выход): а) C_6H_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) $3,5\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (60%); ф) $3,4\text{-(Me)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (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%); j) $3,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (88%); к) $2,3\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (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%); п) $3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ (55%); q) $4\text{-F}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ (60%); r) $3\text{-NCC}_6\text{H}_4$ (55%); s) $3\text{-N}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (65%); t) $3\text{-H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ (70%).

Реакционная способность была ограничена стерическими препятствиями, что приводило к снижению выходов при использовании арилбороновых кислот, замещённых в орто-положении. Напротив, арилбороновые кислоты с электронодонорными заместителями обеспечивали более высокие выходы благодаря повышенной нуклеофильности, что способствовало эффективному 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 (^1H) и углеродах (^{13}C), а также инфракрасная спектроскопия (ИК). Эти методы позволили детально анализировать структуры полученных продуктов и подтвердить их идентичность. В спектре ЯМР ^1H соединения 6а, зарегистрированном в CDCl_3 (δ , м.д., Гц, Рис. 4), наблюдались характерные сигналы, соответствующие протонам ароматической и гетероароматической систем 107.8 (к, $^3J = 3.06$ Гц, $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$), 120.4 (к, $^1J = 275.11$ Гц, CF_3), 127.8, 128.04, 129.7 (CH_{An}), 130.7 (C_{An}), 152.1 (к, $^2J = 36.30$ Гц, C-CF_3), 156.17, 160.83, 163.41 (CAr), 7.98 (д, $^3J = 7.85$ Гц, 2H, CH_{An}), 7.53–7.67 (м, 3H, CH_{An}), 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$). В спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3) соединения 6а были идентифицированы сигналы, соответствующие углеродным атомам ароматического и гетероароматического фрагментов 107.79 ($\text{CH}_{\text{Het-ar}}$), 120.41 (CF_3), 127.91, 128.04, 129.75 (CH_{An}), 130.69 (C_{An}), 151.10 (C-CF_3), 156.17, 160.84, 163.42 (C_{An}). Полученные спектроскопические данные находятся в полном соответствии с предполагаемой структурой соединения 6а и подтверждают её корректность, что согласуется с литературными данными для аналогичных химических систем.

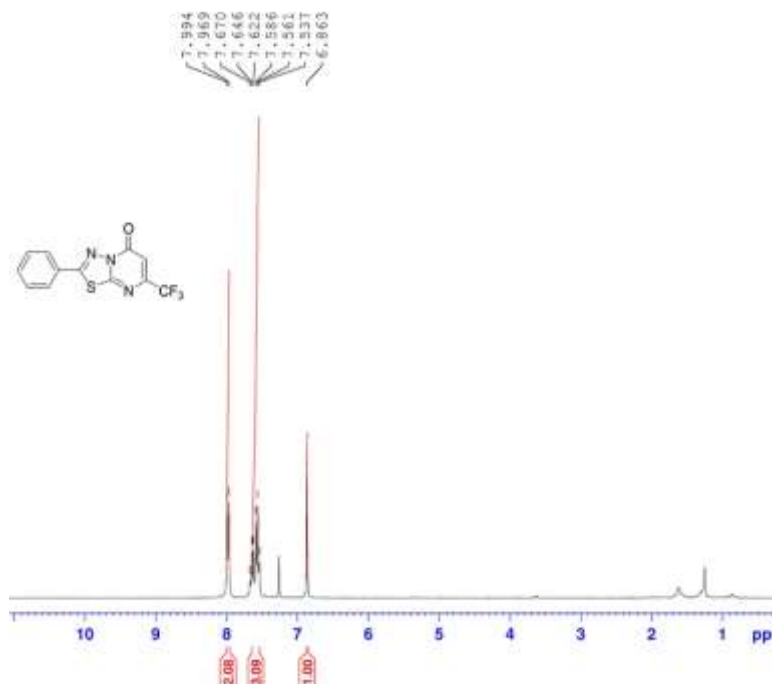


Рисунок 2.- ¹H ЯМР спектр 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6a) в CDCl₃

Показано, что синтезированные производные действуют как эффективные, но неселективные ингибиторы обоих изоферментов щелочной фосфатазы (AP). Арилированные тиадизолпиримидиновые соединения проявляют более выраженную ингибирующую активность по сравнению с 2-аминотиадизолпиримидинами (Таблица 1). Результаты молекулярного докинга подтвердили возможность взаимодействия исследованных соединений с ключевыми аминокислотными остатками мишени.

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 представлено модель предполагаемого взаимодействия соединения 6a 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 π - π -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 множественное взаимодействие различных функциональных групп молекулы **6a** с ключевыми аминокислотами активного центра h-TNAP, по-видимому, обуславливает её выраженную ингибирующую активность.

Исследования молекулярной стыковки соединения **6q** с моделью активного центра кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) (рисунок 3) показали наличие трёх устойчивых водородных связей и четырёх π - π -взаимодействий с ключевыми аминокислотными остатками фермента. В частности, π - π -взаимодействия были обнаружены между ароматическими кольцами фенильным, пиримидиновым и тиадиазольным соединения **6q** и остатками His320 и His317. Карбонильная группа **6q** формирует две водородные связи с остатками Arg150 и His153, в то время как дополнительная водородная связь вовлекает атом кислорода боковой цепи в аналогичное взаимодействие. Совокупность этих контактов свидетельствует о высокой степени комплементарности соединения **6q** к активному центру h-IAP, что, вероятно, обуславливает его высокую ингибирующую активность и селективность. Эти взаимодействия, наряду с повышенной липофильностью, обусловленной наличием трифторметокси-группы, объясняют высокую селективность и ингибирующую активность соединения **6q** в отношении h-IAP.

Полученные данные подчеркивают важность водородных связей и π - π -взаимодействий для стабилизации комплексов лиганд фермент и подтверждают ключевую роль структуры лиганда в определении его ингибирующей активности и селективности. Эти результаты могут быть использованы для дальнейшей оптимизации структуры соединений с целью разработки более эффективных и селективных ингибиторов щелочных фосфатаз.

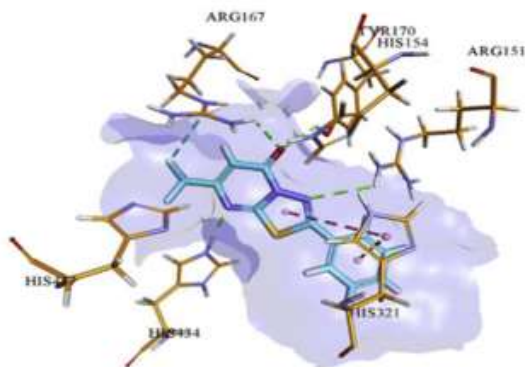
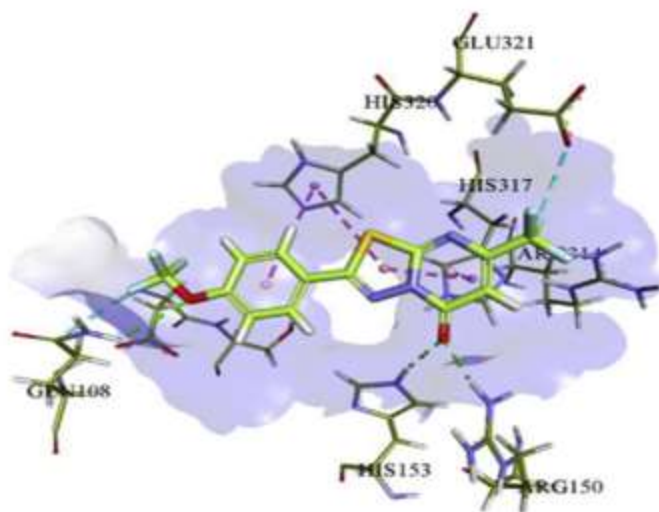


Рисунок 3. -Модель предполагаемого связывания соединения **6a**

(голубой) с активным центром фермента h-TNAP (золотой).
Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями, π - π -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями

В результате молекулярного моделирования установлено, что соединение 6a надёжно фиксируется в активном центре фермента h-TNAP за счёт формирования ряда специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 4). Лиганд образует несколько водородных связей с аминокислотными остатками ARG151, ARG167, HIS321 и HIS434, что обеспечивает стабильную ориентацию молекулы в каталитической полости. Кроме того, ароматические кольца соединения вовлечены в π - π -взаимодействия с остатками HIS154 и TYR170, усиливающими гидрофобное связывание. Такое сочетание полярных и π - π -взаимодействий способствует прочной фиксации соединения 6a в активном центре и указывает на его потенциальную способность ингибировать фермент h-TNAP.



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

Молекулярное моделирование показало, что соединение 6a прочно фиксируется в активном центре фермента человеческой кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP) за счёт комплекса специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 4). Результаты докинга свидетельствуют о том, что лиганд занимает устойчивое положение в каталитической полости фермента, что обеспечивается системой направленных водородных связей и гидрофобных контактов. 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.

Дополнительно ароматическая фрагмент соединения бq вовлекается в π - π -взаимодействие с остатком HIS153, что способствует усилению гидрофобного связывания и дополнительной стабилизации комплекса. Такое взаимодействие играет важную роль в удержании лиганда в оптимальной конформации, предотвращая его смещение из активного центра. Анализ межмолекулярных контактов указывает на то, что совокупность водородных, π - π и электростатических взаимодействий создаёт благоприятную энергетическую конфигурацию комплекса, при которой молекула бq надёжно фиксируется в каталитической полости фермента. Это позволяет предположить, что соединение обладает высокой сродством к h-IAP и потенциальной способностью ингибировать его каталитическую активность за счёт блокирования доступа субстрата к активному сайту. Таким образом, результаты молекулярного моделирования не только подтверждают структурную комплементарность между соединением бq и ферментом h-IAP, но и демонстрируют механистическую основу их взаимодействия. Полученные данные могут служить основой для дальнейшего рационального дизайна более эффективных ингибиторов h-IAP, обладающих улучшенными фармакологическими характеристиками и избирательностью действия.

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

Сер.номер IC ₅₀ ±SEM(μM)	Соединение	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
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

Продолжение таблицы 1.			
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 6п 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 6о проявило заметное ингибирование обоих изоферментов, а сравнение его с 6р 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 (6г–6т) также проявили ингибирование, но их эффективность уступала 6q. Таким образом, структурные особенности арильных заместителей существенно влияют на уровень и изоферментную избирательность ингибирования.

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

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин 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-А, 3-А, 5-А, 7-А, 10-А].
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-А, 3-А, 6-А, 10А, 14-А].
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 мишенями, что требует дальнейшей оптимизации молекулярной структуры для повышения специфичности действия [4-А, 6-А, 12-А, 14-А].

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-А, 2-А, 12-А, 13-А].
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]пиримидина 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. Результаты могут быть использованы на ранних стадиях поиска лекарственных кандидатов для лечения заболеваний, связанных с патологической активностью TNAP.
2. Проведённый молекулярный докинг позволил установить особенности взаимодействия активных соединений с каталитическим центром ферментов. Это даёт возможность использовать полученные структурные данные как основу для рационального дизайна и структурной модификации молекул с целью повышения селективности к патологически значимым изоформам щелочной фосфатазы. Прогнозируемое изменение заместителей в ключевых позициях поможет улучшить биологический профиль молекул и снизить возможную токсичность.
3. Перспективность использования соединений в доклинических испытаниях. Ряд соединений, полученных в ходе исследования, проявили выраженную активность в микромолярных концентрациях, что указывает на возможность их использования в дальнейшем для доклинической 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 тиадиазолпиримидины 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 (включая реакцию Сузуки-Мияуры), 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., Саидов 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., Саидов 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., Саидов 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., Джафари 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-б]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., Джафари 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] пиримидинов / Джафари 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.

АКАДЕМИЯИ МИЛЛИИ ИЛМҲОИ ТОҶИКИСТОН
Институти химияи ба номи В.И. Никитин
Маркази илмӣ-таҳқиқотии экология ва муҳити зисти
Осиёи Марказӣ (Душанбе)

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

Бо ҳуқуқи дастнавис



МАМАДШОЕВА САКИНА САЛОМАТШОЕВНА

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

АВТОРЕФЕРАТИ

диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмӣи номзади
илмҳои химия аз руи ихтисоси
02.00.03 – Химияи органикӣ

Душанбе – 2025

Рисола дар озмоишгоҳи "Химияи пайвастагиҳои гетеросиклӣ" - и Институти кимиё ба номи В. И. Никитини АМИТ иҷро шудааст ва озмоишгоҳи "Экология ва геология" – и Маркази илмӣ-таҳқиқоти экология ва муҳити зисти Осиёи Маркази (Душанбе)

Роҳбари илмӣ: **Сафаров Сайфидин Шаҳобидинович** – 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 биологӣи Донишгоҳи давлатии омузгорӣи Тоҷикистон ба номи С.Айнӣ

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

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

Ҳимояи диссертатсия санаи «29» январи соли 2026 соати 13:00 дар маҷлиси шурои диссертатсионии 6D.KOA-010 - назди Донишгоҳи миллии Тоҷикистон баргузор мегардад. Суроға: 734025, Ҷумҳурии Тоҷикистон, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ, 17. Е - mail: nazira64@mail.ru; info@tnu.tj

Бо диссертатсия ва автореферат дар китобхонаи марказии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон бо нишони 734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17 ва дар сомонии расмӣ www.tnu.tj шинос шудан мумкин аст.

Автореферат « ____ » _____ соли 2025 фириастода шудааст.

Котиби илмӣ
шурои иссертатсионӣ,
номзади илмҳои химия, дотсент



Бекназарова Н.С.

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзӯи таҳқиқот. Дар давоми ду-се даҳсолаи охир, дар заминаи пурзӯршавии равандҳои ҷаҳонишавӣ, таназзули босуръати экосистемаҳои табиӣ ва ғаёлшавии ҷараёнҳои муҳоҷиратӣ ба ташаккули маҷмӯи омилҳои номусоиди дорои хусусияти беруна ва дохилӣ таъсир намуда ба ҳолати физиологӣ ва саломатии инсон таъсири манфӣ мерасонанд [1-4]. Афзоиши сатҳи бемориҳои аҳоли натиҷаи таъсири ҳамзамони омилҳои физикӣ, кимиёвӣ ва биологӣ, инчунин ғаёлшавии механизмҳои патологияи майлқунанда мебошад. Дар натиҷа, афзоиши паҳншавии бемориҳои гуногун, аз ҷумла ихтилоли рӯхӣ, бемориҳои дилу раг, онкологӣ ва патологияҳои сироятӣ, ба мушоҳида мерасанд. Дар ҷунин маврид зарурияти таҳияи воситаҳои нави доруворӣ, ки дорои самаранокӣи баланд ва сатҳи пастӣ заҳролудӣ (токсикӣ) буда, имкони истифодаи онҳоро ҳам барои ҳадафҳои табобатӣ ва ҳам ташхисӣ фароҳам меорад, мубрам мегардад. Ин ҳолат зарурати ҷустуҷӯи усулҳои нави синтез ва таҳияи равишҳои муосири таҳқиқотиро дар ин соҳа тақозо мекунад. Таҳқиқоти имрӯза нақши калидии пайвастагиҳои гетеросиклиро дар таҳияи дорухи нави дорои ғаёлияти фармакологӣ таъкид менамояд [5-8], зеро зиёда аз 90 ғоизи ҳамаи воситаҳои доруворӣи муосир ба ин пайвастагиҳо тааллуқ доранд. Ба омӯзиши механизми таъсири онҳо диққати махсус дода мешавад, зеро ин омил ба ғаҳмиши амиқтари равандҳои биохимиявӣ мусоидат намуда, рушди минбаъдаи самтҳои муҳими илмӣ, аз ҷумла химияи органикӣ ва биохимияро таъмин менамояд. Дар илм ва амалияи муосири фармасевтӣ, технологияҳои скрининги баландмаҳсул (High-Throughput Screening, HTS) ва химияи комбинаторӣ аҳамияти калидӣ доранд. Истифодаи ин равишҳо имкон медиҳад, ки ҷараёнҳои ҷустуҷӯ ва оптимизатсияи пайвастагиҳои биологияи ғаёл бо суръат анҷом меёбанд ва таҳлили ҳамзамони ҳазорон пайвастагии кимиёвӣ дар муддати нисбатан кӯтоҳ гузаронида мешаванд. Бо шарофати ин технологияҳо, молекулаҳои умедбахш дар байни сохторҳои гетеросиклии сулфур ва нитрогендор муайян карда шудаанд. Пайвастагиҳои бадастомада заминаи муҳими илмӣ барои таҳияи дорухи инноватсионӣ фароҳам овардаанд, [9-11], ки қисми онҳо аллакай ба амалияи клиникӣ ворид шудаанд. Дар ин замина, гетеросиклҳои нитрогендор, бахусус пайвастагиҳои пиримидин, дорои аҳамияти махсуси илмӣ мебошанд. Онҳо ҳамчун унсурҳои муҳими сохтории биомолекулаҳо хизмат намуда, дар танзими равандҳои асосии биохимиявии организмҳои зинда нақши калидӣ мебозанд.

Пуринҳо — молекулаҳои муҳими органикӣ буда дар организм вазифаҳои муҳимро иҷро менамоянд. Онҳо дар нигоҳдорӣ ва интиқоли иттилооти генетикӣ, тавлиди энергия ва танзими як қатор равандҳои биохимиявӣ нақши муҳим мебозанд. Номутавозунӣ дар мубодилаи пуринҳо метавонад боиси рушди бемориҳои гуногун, аз ҷумла подагра гардад. Аз ин

рӯ, омӯзиши нақш ва механизмҳои фаъолияти пуринҳо барои рушди минбаъдаи тибби муосир аҳамияти назаррас дорад.

Фрагменти индолий системаи гетероароматии бисиклиро ифода мекунад, ки ҳамчун унсурҳои сохторӣ дар доираи васеи молекулаҳои биогении табиӣ мавҷуд мебошад. Ба ин гурӯҳ аминокислотаи триптофан, фитогормони гетероауксин (кислотаи индолилсиркоӣ), инчунин триптаминҳои гуногуни аз ҷиҳати биологӣ фаъол ва алкалоидҳои табиӣ дохил мешаванд. Аҳамияти биологӣи фрагменти индолий аз қобилияти он ба таъсири гуногун ва тағйироти конформатсионии сохтори биомолекулаҳо вобаста аст.

Ҳалқаи тиазолӣ, ки сохтори 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 В₁, пенициллин ва ферменти карбоксилаза мавҷуд буда, дар раванди мубодилаи моддаҳо ва физиологӣи онҳо нақши муҳим мебозад. Ҳосилаҳои тиазол, ба монанди сульфатиазолҳо, низ аҳамияти назарраси фармакологӣ доранд ва дар тиб ҳамчун воситаҳои зиддимикробӣ истифода бурда мешаванд.

Хиназалинҳо низ яке аз пайвастагиҳои муҳими гетеросиклӣ ба шумор мераванд. Алкалоидҳои табиӣ маъруф, ба монанди пеганин, ки ҳамчун воситаи зиддиҳалинэстеразӣ истифода мешавад, ва фебрифугин, ки дорои таъсири пурқуввати зиддиҷабай мебошад ба ин гурӯҳ дохил мешаванд [11-13]. Ҳосилаҳои синтетикии хиназалин, аз қабيلي метаквалон (воситаи психотропӣ), хинетазон (диуретик), празозин (барои табобати бемориҳои дилу раг) ва аналоғи эфавиренз (доруи зиддивирӯсӣ), низ дар тиб ба таври васеъ истифода бурда мешаванд.

Дарачаи коркарди кори диссертатсионӣ. Дар замони ҳозира, пайвастагиҳои гетеросиклӣ, махсусан гетеросиклҳои атоми нитрогендор, яке аз пайвастагиҳои бештар омӯхташаванда ва серталаб дар соҳаи химияи органикӣ ва тиббӣ, инчунин дар фармакология ба шумор мераванд. Фаъолияти баланди биологӣи онҳо истифодаи васеи онҳоро ҳамчун фрагментҳои сохторӣ дар таркиби доруҳо муайян менамояд. Ҳамзамон, новобаста аз сатҳи баланди таҳияи ин самт дар маҷмӯъ, баъзе сохтори гетеросиклҳо то ҳол таҳқиқоти низоммандро пурра фаро нагирифтаанд. Хусусан, ҳосилаҳои 2-бром-7-(сефгорметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а] пиримидин ва аналогҳои ивазшудаи онҳо кам омӯзиш ёфтаанд. Фаъолияти биологӣи ин гурӯҳи пайвастагиҳо, аз ҷумла қобилияти эҳтимолии онҳо ҳамчун ингибиторҳои фосфатазаҳои ишқорӣ, низ то ҳол кофӣ таҳқиқ нашудаанд. Бо вучуди пешрафти назаррас дар омӯзиши сохторҳои гетеросиклӣ, соҳаи тиадиазолпиримидинҳо аҳамияти калони илмӣ ва амалӣ дошта, таҳқиқоти минбаъдаи ҳамачонибаро талаб менамояд, ки ба коркарди усулҳои синтез ва муайянсозии самтҳои ояндадори истифодаи онҳо ҳамчун пайвастагиҳои биологӣи фаъол равона гардидаанд.

Ҳамин тавр, химияи пайвастагиҳои гетеросиклии атоми нитроген дошта барои тиб аҳамияти бузург доранд, зеро бисёре аз ин молекулаҳо асоси таҳияи доруҳои самарабахш ва гуногунҳадаф мебошанд. Дар ин мавзӯ диққат ба аҳамияти ҳосилаҳои мураккаб ва сохтори пайвастагиҳои гетеросиклии нитрогендор равона шудааст. Ин молекулаҳо ба моддаҳои табиӣ монанд буда доираи васеи таъсири биологиро нишон медиҳанд. Гуногунии хусусиятҳои онҳо ин ҳосилаҳоро номзадҳои умедбахш барои таҳияи пайвастагиҳои нав месозанд, ки қобилияти таъсир ба равандҳои физиологӣ дар организмро доранд.

Раванди аннелиронӣ ин пайвастшавии сохторҳои гуногуни гетеросиклӣ, ки ба як пайвастагии мураккаб, молекулаи поликонденсатсияшуда мебошад. Ин пайвастагиҳо, ки дорои геометрияи ҳамвор ва сохтори электронии махсус мебошанд, хусусияти беназирӣ физикӣ-химиявӣ ва биологӣ нишон медиҳанд. Омезиши унсурҳои фармакофории табиати гуногун имконият медиҳад, ки моддаҳои ба даст овардашуда аз руи ҳосияташон аз моддаҳои ибтидоӣ фарқ мекунанд.

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

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо), мавзӯҳои илмӣ. Таҳқиқоти анҷомдодашуда бевосита ба самтҳои асосии илмӣ дар соҳаи химияи органикӣ ва тиббӣ, ҳамчунин фармакология марбут аст. Хусусан, қори илмӣ ба масъалаҳои қори муайянкардаи таҳти ихтисоси 02.00.03 – Химияи органикӣ мувофиқат мекунад ва усулҳои муосири таҳияи пайвастҳои биологии фаъолро дар асоси системаҳои гетеросиклӣ инъикос менамояд. Ҳосилкунии пайвастҳои нави 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин 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 умумии таҳияи муосири кимиё-фармасевтӣ ҳамроҳ шуда ва саҳми хешро ба рушди асосҳои методологӣ барои ҳосил кардан ва арзёбии молекулаҳои нави умедбахши доруӣ аз навӣ гетеросиклӣ мегузорад. Ин рисолаи илмӣ доир ба натиҷаҳои бадастомада дар раванди синтез ва озмоиши биологии пайвастҳои гетеросиклии нитрогендор, бо таъкиди махсус ба пайвастҳои 2-бром-7-сефторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а] пиримидин мебошад. Дар ин қор ҷамъоварӣ ва таҳлили маълумоти бадастомада барои муайян кардани иртиботи байни сохтор ва фаъолияти биологии пайвастҳои зикршуда сурат гирифтааст. Мавзӯи интиҳобшудаи таҳқиқот «Синтези пайвастҳои 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]

пиримидин ва хосиятҳои ингибитории онҳо нисбат ба фосфатазаҳои ишқорӣ (AP)» ҳам зарурият ва ҳам дар ҳаҷми илмӣ асоснок карда шудааст.

Таҳқиқот дар раванди амалӣ намудани қори илмӣ таҳқиқоти Муассисаи давлатии илмӣ Институти химия ба номи В.И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон дар мавзӯи «Синтез ва омӯзиши хосиятҳои физикӣ-кимиёии пайваستҳои тиадиазолпиримидин, ки дар мавқеи шашум атоми фтор доранд ва барои эҷоди воситаҳои доруӣ нав умедбахш мебошанд (рақами сабти давлатӣ ГР 0116ТJ 00546) анҷом дода шуда буд.

Мақсади таҳқиқот: Таҳияи синтези нави ҳосилаҳои 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, ки ҳалқаи пиримидин доранд ва стратегияҳои самаранок ва универсалии пайвастагӣ, ки дар байни сохторҳои синтезшуда фаъолияти биологӣ потенциалӣ доранд.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Анҷом додани докинги молекулярӣ пайвастагӣҳои синтезшаванда бо ферментҳои мақсаднок барои пешгӯӣ кардани ҷойгиршавии онҳо дар марказҳои фаъл, ки ба ташаккули комплекси устувори лиганд-фермент мусоидат мекунанд.
2. Таҳияи усулҳои нав ва такмил додани усулҳои мавҷуда барои синтези сохтори 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 биологӣ пайвастагӣҳои ҳосилшаванда, ки озмоиши биологӣ ва таҳлили робитаи байни хусусиятҳои сохтории молекулаҳо ва таъсири биологӣ онҳоро дар бар мегирад, бо мақсади муайян кардани арзиши потенциалии фармакологӣ онҳо.
4. Арзёбии самаранокӣ усулҳои пешниҳодшудаи синтез ва таҳлили амиқи натиҷаҳо дар раванди синтез ва таҳқиқи хусусиятҳои биологӣ пайвастҳои тиадиазолопиримидин, ва таҳия намудани тавсияҳо оид ба истифодаи амали пайвастҳои умедбахш аз ҷиҳати экологӣ тоза, бо истифода аз ин скафолд.

Объектҳои таҳқиқот пайвастҳои синтезшавандаи 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, аз ҷумла пайвастҳои ивазкардашудаи амин ва арил, моделҳои молекулавӣ ферментҳои оилаи фосфатазаҳои ишқорӣ, ки ҳамчун ҳадафҳои биологӣ барои арзёбии фаъолияти ингибиторӣ дар шароити *in vitro* истифода мешаванд; сохторҳои лигандҳо ва комплекси лиганд-ҳадаф, ки дар натиҷаи докинги молекулярӣ ва таҳлили муносибатҳо ба даст омадаанд, мебошанд.

Мавзӯи (предмет) таҳқиқот Мавзӯи таҳқиқот ба омӯзиши қонуни равандҳои синтез, хусусиятҳои сохторӣ электронӣ ва фаъолияти эҳтимолии биологӣ пайвастагӣҳои нави гетеросиклии дорони атоми нитроген асос ёфтааст, ки дар пояи 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин таҳия мегарданд. Дар доираи таҳқиқот

таъсири ивазкунандаҳои аминӣ ва арилӣ дар мавқеи дуҷуми гетеросиклии мазкур ба ташкили фазой ва қобилияти боздошти фаъолияти ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ муфассал омӯхта шудааст. Қисми муҳими таҳқиқотро инчунин татбиқи усулҳои моделсозии молекулавӣ (докинг) ташкил медиҳад, ки бо мақсади муайян намудани алоқамандии байни хусусиятҳои сохтории пайвастагиҳои таҳқиқшаванда ва марказҳои фаъоли ферментҳо амалӣ карда мешавад. Натиҷаҳои таҳлили назариявӣ имкон медиҳанд, ки омилҳои асосие, ки интиҳоби таъсири байни лиганда ва мақсадро муайян мекунанд, муайян карда шаванд. Ин маълумот барои тағйирдиҳии самтнок ва оптимизатсияи минбаъдаи сохтори пайвастагиҳо аҳамияти амалӣ ва илмӣ назаррас дорад.

Навгониҳои илмӣ таҳқиқот.

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

Арзиши назариявӣ ва амалии таҳқиқот. Дар раванди таҳияи шартҳои оптималии 34 пайвастагиҳои нави амин- ва арил-ҳосилаҳо, вобаста ба шароити синтез, асоси назариявии системҳои гетеросиклӣ васеъ карда шуд. Параметрҳои асосӣ муайян карда шуданд: таркиб, сохтори фазоии пайвастҳои бадастомада, фаъолиятҳои биологӣ ва соҳаи эҳтимолии истифода, ки спектри васеи маълумотҳои назариявиро онд ба мавзӯи кори диссертатсионӣ ташкил медиҳанд. Таҳқиқот аҳамияти амалӣ дорад, зеро пайвастҳои бадастомада аввалин бор метавонанд заминаи таъсирбахши доруҳои нави дорои таъсири иловагӣ набуда бошанд. Ғайр аз ин, онҳо метавонанд ба расонидани мақсадноки доруҳо мусоидат кунанд. Барои натиҷаҳои таҳқиқоти анҷомдода маҷмуи (библиотека)и пайвастҳои нави умедбахшро ҳамчун номзадҳо барои таҳияи доруҳо сохт, ки ба муолиҷаи патологияҳои равона шудаанд, ки бо фаъолияти баландии фосфатазаҳои ишқорӣ алоқаманданд (масалан, бемориҳои устухон, патологияҳои

онкологӣ ва дигар бемориҳо). Усулҳои таҳияшудаи синтез метавонанд дар синтези ҳассоси органикӣ, инчунин иҷрои қорҳои дипломӣ, магистратура ва докторӣ дар таҳқиқоти илмӣ истифода шаванд. Асосҳои пешниҳодшудаи синтези пайвастиҳои гетеросиклӣ инчунин метавонанд дар раванди таълим ҳангоми хондани лексияҳо ва гузаронидани машқҳои лабораторӣ истифода шаванд.

Нуқтаҳои ба ҷимоя пешниҳодшаванда:

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 пайвастиҳои ҳадафнок ва шароити содаи ба даст овардари таъмин менамоянд.
2. Вобастагии сохтори 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 пайвастиҳои синтезшуда нишон медиҳад, ки дар марказҳои фаъоли ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ як қатор ҳамтаъсирии калидӣ ба амал меоранд, ки потенциали боздорандагии ферментҳоро муайян мекунанд.
4. Сохторҳои тиадиазолопиримидинӣ потенциали баланддошта метавонанд ҳамчун асоси кимиёвӣ барои таҳияи боздорандагони нави ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ истифода бурда шаванд.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо тавассути таҳлили комили спектри (PMР-и ^1H , ^{13}C , ^{19}F , спектроскопияи ИС), хромато-масс-спектрометрия ва таҳлили унсурӣ (CHNS) барои ҳамаи пайвастиҳои мақсаднок ва миёнаравҳои калидӣ тасдиқ мешавад. Ҳолиии пайвастиҳо бо усулҳои HPLC /GC- (хроматографияи моеъии иҷрошаш баланд /хроматографияи газӣ) тасдиқ шудааст.

Мутобикати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Натиҷаҳои асосии тадқиқоти диссертатсионӣ ба талаботи паспорти ихтисоси 02.00.03 – Химияи органикӣ мувофиқат намуда, мазмуни бандҳои 1, 2, 3, 4, 5 ва 7-ро дар бар мегиранд (б.1. Ҷудокунӣ ва тозакунии пайвастиҳои нав; б.2,3. Синтез ва омӯзиши пайвастиҳои органикӣ ва ҳосилаҳои онҳо; б.4. Таҳия ва эҷоди усулҳои нави муайян кардани сохтори молекула; б.5. Муайян намудани қонуниятҳои навӣ «сохтор – ҳосият»; б.7. Моделсозии сохтор ва ҳосиятҳои моддаҳои фаъоли биологӣ).

Саҳми муаллиф дар таҳқиқот дар гузаронидани таҳқиқот иборат аст аз муайян кардани мустақили мавзӯи илмӣ, мақсад ва вазифаҳо, инчунин гузаронидани тамоми маҷмӯи қорҳои таҷрибавӣ ва таҳлилӣ мебошад. Муаллиф шахсан усулҳои самаранокӣ синтези ҳосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинро таҳия ва татбиқ кардааст ва оптимизатсияи шартҳои реаксияҳоро амалӣ намудааст.

Натиҷаҳои таҳқиқот аз ҷониби муаллиф ҷамъбаст ва таҳлил шуда, нашрияҳои илмӣ омода карда шудаанд ва матни кори диссертатсионӣ таҳия шудааст.

Тасвир ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти диссертатсия дар якҷанд конфронси байналмилалӣ илмӣ апробатсия шудаанд, ба хусус: Симпозиуми байналмилалӣ дар бораи рушди инноватсионӣ илм (Душанбе, 2020); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ, ба хотираи нақши олимони зан дар рушди илм, инноватсия ва технология (Душанбе, 2020 ва Гулистон, 2021); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ оид ба рушди илми кимиё ва истифодаи он (Душанбе, 2021); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ, ба хотираи перспективаҳои рушди таҳқиқот дар соҳаи кимиёи пайвастҳои координатсионӣ (2022); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ «Нақши зехни сунӣ дар саноат, энергетика, сохтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамӣ қардани иқтисод ва рушди инноватсионӣ Тоҷикистон», ба эълони солҳои 2025–2030 «Солҳои рушди иқтисодӣ рақамӣ ва инноватсия» (2–3 майи 2025); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ «Маълумоти калон ва зехни сунӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа» (16–17 октябри 2025).

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Аз рӯи натиҷаҳои диссертатсия 14 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки 7 адади онҳо дар нашрияҳои илмӣ тақризшавандаи КОА-и назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон мебошад ва 7 маърузаи конфронсҳои байналмилалӣ илмӣ ва маърузаҳои конфронсҳои ҷумҳуриявӣ инъикос ёфтааст.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Таҳқиқоти диссертатсионӣ дар ҳаҷми 157 саҳифа матни компютерӣ пешниҳод гардида, ҳамаи ҷанбаҳои заруриро фаро мегирад ва дорои сохтори зерин мебошад: муқаддима, баррасии адабиёт, қисми таҷрибавӣ, муҳокимаи натиҷаҳо ва хулосаҳо. Матн бо 31 схема, 7 расм ва 5 ҷадвал тасвир шудааст. Феҳристи адабиёти 184 манбаъро дар бар мегирад.

МУҲТАВОИ ТАҲҚИҚОТ

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

Дар боби аввал, ки баррасии адабиётро дар бар мегирад, равишҳои муосир ба синтези як қатор системаҳои гетеросиклӣ таҳлил шудаанд. Дар ин қисмат, усулҳои ҳосил қардани ҳосилаҳои ин пайвастагӣҳо тавассути реаксияҳои элиминиркунӣ ва катализӣ баррасӣ шудаанд. Ба истифодаи реаксияи Сузуки–Мияури барои ҳосил қардани 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидинҳои арилҷойгузор таваҷҷуҳи махсус дода шудааст. Ҳамчунин, қоидаҳои умумии реаксияҳои кросс-пайвастшавии палладий-катализӣ, механизми онҳо ва соҳаҳои татбиқи ин усул тавзеҳ дода

шудаанд. Дар охир хусусиятҳои умумии ферменти фосфатазаи ишқорӣ (АР), вазифаҳои он ва роҳҳои арзёбии фаъолиятнокии ферментӣ тавсиф ёфтаанд.

Дар боби дуюм қисми таҷрибаии таҳқиқот тавсифи моддаҳои ибтидоӣ, реактивҳо ва маҳлулҳои истифодашуда оварда шудааст. Дар ин қисмат, усулҳои гузаронидани синтез ва тарзҳои таҳлили физикӣ-кимиёвӣ, ки барои муайян кардани хосиятҳои пайвастагиҳои ҳосилшуда истифода шудаанд, баён ёфтаанд.

Дар боби сеюм, ки ба муҳокимаи натиҷаҳо бахшида шудааст, маълумоти таҷрибаии бадастомада пешниҳод шудаанд. Дар он натиҷаҳои синтез, беҳтарсозии шаронти таҷриба, муайянкунии сохтори пайвастагиҳои синтезшуда ва таҳлили робитаи байни сохтор ва фаъолиятнокии биологӣ онҳо баррасӣ шудаанд. Натиҷаҳо дар асоси ҳадаф ва вазифаҳои тадқиқот шарҳ дода шудаанд.

БОБИ 3. МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО

Дар боби сеюм натиҷаҳои синтези як қатор пайвастагиҳои нави 2-ҷойгузордашудаи-7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазола[3,2-а]пиримидин пешниҳод шудаанд, ки бо истифода аз реаксияҳои даврагардонӣ (циклизатсия), ҷойивазкунии нуклеофилӣ ва электрофилӣ, инчунин кросс-пайвастшавӣ тибқи усули Сузуки ба даст оварда шудаанд. Барои як қатор пайвастагиҳои ҳосилшуда натиҷаҳои арзёбии фаъолиятнокии биологӣ онҳо пешниҳод ва таҳлил карда шудаанд. Фосфатазаҳои ишқорӣ (АР) ферментҳои металлдор (металлоферментҳо) мебошанд, ки ба оилаи экто-нуклеотидазаҳо тааллуқ доранд. Ин оила аз ферментҳое иборат аст, ки нуклеотидҳоро таҷзия меkunанд ва дар мембранаи плазматикӣ ифода (экспрессия) мешаванд, ки марказҳои фаъоли онҳо ба тарафи берунии ҳуҷайра нигаронида шудаанд. Ферментҳои фосфатазаи ишқорӣ дар ҳамаи организмҳои зинда аз бактерияҳо то инсон мавҷуданд. Онҳо дар реаксияҳои иштирок меkunанд, ки дар ҷараёни онҳо гурӯҳҳои фосфат аз пайвастагиҳои гуногун хориҷ карда мешаванд. Масалан, онҳо нуклеотидҳоро тавассути гидролиз ба нуклеозидҳо табдил медиҳанд. Ғайр аз ин, АР дар ташаккули молекулаи сигнали ҳуҷайравии аденозин нақши муҳим дорад, ки дар натиҷаи гидролизи аденозинмонофосфат (АМФ) ҳосил мешавад. Ҳамин тавр, фосфатазаҳои ишқорӣ метавонанд модуляторҳои муҳими интиқоли сигналҳои ҳуҷайраҳои пуринергӣ шуморида шаванд.

Яке аз вазифаҳои муҳими фосфатазаҳои ишқорӣ АР — иштироки онҳо дар дифференциатсия 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 сохторӣ, АР ферментҳои гомодимерӣ мебошанд, ки дорои маркази фаъоли

металлӣ мебошанд; ҳар як мономер аз се иони металл ду Zn^{2+} ва як Mg^{2+} иборат аст. Чор изоферменти асосии фосфатазаи ишқорӣ маълум аст:

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

Се изоферменти аввал шаклҳои бофтавии махсус мебошанд, дар ҳоле ки TNAP асосан дар чигар, устухон ва гурдаҳо ифода мешавад. Ҳамаи ин ферментҳо гомологияи сохтории 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 саратони тухмдон ва тухмдонҳо, дар ҳоле ки дар занони ҳомилаи гирифтори бемории Шағас мебошанд сатҳи он паст мегардад.
- Фосфатазаи бофтавӣ - носпесификӣ (TNAP) асосан дар чигар, 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, махсусан дар дуоденум (рудаи дувоздаҳангушта) мавҷуд аст ва ҳамчун нишонаи эҳтимолии табobati синдроми илтиҳобии рӯда, сепсис ва дарунравии вобаста ба антибиотикҳо баррасӣ мешавад.

Баланд шудани сатҳи фосфатазаҳои ишқорӣ дар хун метавонад бо як қатор бемориҳои ҷиддӣ, аз ҷумла навъҳои гуногуни саратон ва бемориҳои устухон, алоқаманд мебошанд. Аз ин рӯ, яке аз роҳҳои муосири табобат боздошти фаъолияти ин фермент мебошад. Дар заминаи ин маълумот, олимони талош доранд, ки пайвастагиҳои нави ингибиторӣ синтез намоянд, ки тавонанд фаъолияти намудҳои гуногуни фосфатазаи ишқориро боздоранд ва барои табobati ин бемориҳо истифода шаванд.

Реаксияи кросс-пайвастшавии Сузуки, ки ба ифтихори муҳаққиқи ҷопонӣ Акира Сузуки номгузори шудааст, яке аз истифодашавандатарин реаксияҳои универсалӣ ва васеъ дар химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Он барои ташаккули пайвандҳои карбон–карбон (C–C) истифода мешавад. Дар ин реаксия орғаноғалогенидҳо (арилӣ, алкенилӣ ё алкинилӣ) бо орғаноборатҳо (кислотаҳои борӣ, эфирҳои онҳо ё трифторборатҳои калий) дар ҳузури катализатори палладий ва асос (база) вокуниш мекунанд.

Реаксияи Сузуки–Мияура аз ҷанд марҳалаи асосии давраи катализатории палладий иборат аст:

1. Пайвасти оксидшаванда – катализатори палладий ба шакли баландтарини оксидшавӣ мегузарад ва бо орғаноғалогенид вокуниш мекунанд.

2. Трансметаллизатсия – дар ин марҳала мубодилаи гурӯҳҳои металли байни палладий ва органоборат сурат мегирад, ки дар натиҷа гурӯҳи органикӣ (масалан, гурӯҳи арилӣ) аз бор ба палладий интиқол меёбад.
3. Элиминатсияи барқароршаванда – дар марҳалаи охир палладий ба ҳолати ибтидоии худ барқарор мешавад ва банди нави C–C ҳосил мегардад, ки дар натиҷа катализатор дубора ғаёл мешавад.

Бо шарофати ин механизм, реаксияи Сузуки–Мияура самаранокӣ ва универсалияти баланд дорад, ки имкон медиҳад пайвастиҳои 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 ҳолисии аъло.

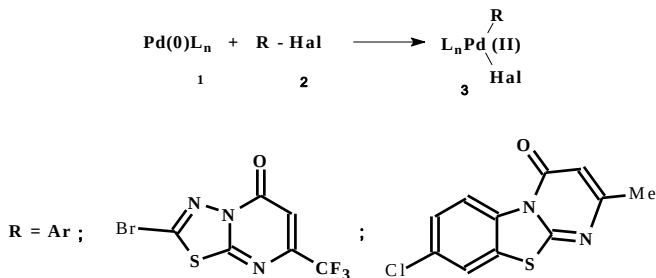
Дар солҳои охир ин реаксия аҳамияти бузург дар химияи органикӣ пайдо кардааст, зеро имкон медиҳад ҳам пайвастиҳои оддӣ молекулаҳои функционализатсияшуда ба даст оварда мешаванд. Ин онро воситаи муҳими синтези маводҳои дорусозӣ, агрохимиявӣ ва маводҳои нав бо хусусиятҳои беназир месозад. Палладий (Pd) метавонад ҳамчун катализатор ҳам дар системаҳои ҳомогенӣ, ҳам дар гетерогенӣ ғаёл бошад, ки ин имкон медиҳад реаксия дар шароити мулоим (масалан, ҳарорати паст ва фишори мӯътадил) гузарад. Ин барои гурӯҳҳои функционалии ҳассос хеле мувофиқ аст. Дар солҳои охир инчунин навъҳои нави пайвастиҳои борорганикӣ (монанди кислотаҳои борӣ, эфирҳои мураккаби онҳо ва дигар моддаҳои дастрас) чорӣ шудаанд, ки реаксияи Сузуки–Мияура боз ҳам дастрас ва қулайтар гардондаанд. Ин пешрафтҳо имкони функционализатсияи 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-пайвастишавии Сузуки–Мияура то имрӯз яке аз қавитарин ва истифодашавандаи васеи усулҳои синтези органикӣ боқӣ мемонад, ки ба муҳаққиқон имкони сохтани молекулаҳои мураккаб бо хусусиятҳои функционалии ҳосро медиҳад.

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

1. **Воридкунии палладий ба пайванди R–X:** Дар марҳилаи аввал органогадид ($R-X$, ки дар он R — гурӯҳи органикӣ ва X — галоген, масалан Cl , Br ё I) бо катализатор, ки одатан палладий дар ҳолати оксидшавии 0 ($Pd(0)$) мебошад, мутасаддӣ мешавад.
2. **Шикастани пайванди σ :** Муносибат бо палладий боиси шикастани пайванди σ байни карбон (R) ва галоген (X) мешавад. Ин боиси ташаккули комплекси миёнарав мегардад, ки дар он палладий бо атоми

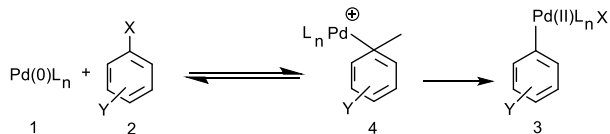
галоген пайваст мешавад ва шикасти пайванди карбон–галогенро осон мекунад.

3. **Ташаккули ду пайванди нави σ :** Дар натиҷаи шикаст ду банди нави σ ташаккул меёбад, яке байни палладий ва атоми карбон ва дигаре байни палладий ва атоми галоген. Ин раванд ба ташаккули комплекси палладий бо органиогалид оварда, асоси синтези минбаъдаи банди нави карбон–карбон мешавад.



Нақшаи 1. Пайвастшавии оксидшаванда Pd(0)L_n ба R-Hal

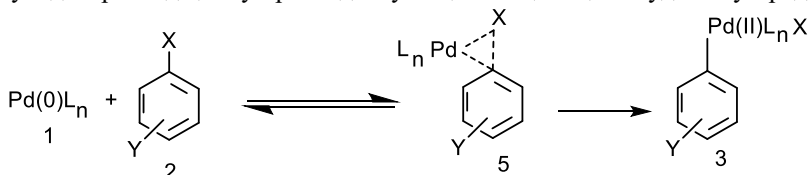
Ин раванд бо номи пайвастшавии оксидшаванда номгузорӣ шудааст, зеро сатҳи оксидшавии металл аз ҷониби 2 зиёд мешавад. Ин бо афзоиши рақами координатсионӣ ҳамроҳӣ мекунад, ки дар он зарраҳои нави координатсияшуда дар конфигуратсияи сис ҷойгир мешаванд. Ҳамин тавр, барои иҷро шудани пайвастшавӣ, комплекси 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 металл осонтар мегардад. Дар ин ҳолат, маълум шудааст, ки лигандаҳои σ -донор, монанди фосфинҳои севум, ин зичии электронро зиёд мекунад. Таъкид мешавад, ки механизми дақиқи оксидшавии пайвастшавӣ вобаста ба табиати галогенидорганикӣ каме фарқ мекунад. Пешбинӣ мешавад, ки реаксия метавонад тавассути яке аз ду равандҳои гуногун гузарад. Намунаи аввалини механизм (нақшаи 2) метавонад бо нуклеофилӣ ивазкунии ароматикӣ муқоиса шавад, ки дар он металл ҳамчун нуклеофил амал мекунад.



Нақшаи 2. Механизми пайвастшавии оксидшаванда S_nAr

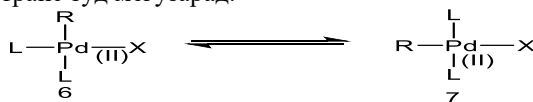
Муайян карда шудааст, ки маълумотҳое, ки аз якҷанд таҳқиқотҳои интиҳобшуда ҷамъоварӣ шудаанд, ин механизмро тасдиқ мекунад. Дар ҳамин ҳолат, қандани банди арилгалогенидӣ бо ташаккули карбанион дар пайвасти миёнаравӣ 4, ба ақидаи мутахассисон, марҳилаи муайянкунандаи суръати реаксия мебошад. Ин бо фаъолияти реактиви арилгалогенидҳо дар

окислотӣ пайваستшавӣ мувофиқ аст, ки дар он фаъолияти реактивӣ ҳангоми афзоиши қуввати банди R–X кам мешавад. Муайян шудааст, ки суръати пайвастшавӣ бо иштироки гурӯҳҳои электрооаксепторӣ дар ҳалқаи ароматикӣ хеле зиёд мешавад, ки ин хусусияти ҳосси 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 мустақим ва ҳамоҳангшуда мегузарад.



Нақшаи 3. Механизми ҳамоҳангшудаи оксидшавии пайвастшавӣ

Муайян карда шудааст, ки ин механизм бо аксари маълумотҳое, ки дар таҳқиқоти марҳилаи оксидшавии пайвастшавӣ ҷамъоварӣ шудаанд, мувофиқ мебошад. Дар ҳолати оксидшавии пайвастшавӣ бо иштироки $Pd(0)L_2$, ташаккули мустақими аддукт дар конфигуратсияи транс одатан аз ҷиҳати симметрия манъ ҳисобида мешавад. Ин мавзӯ тавассути таҳқиқоти назариявӣ собит гардид, ки дар он нишон дода шуд, ки ташаккули транс-комплексҳо мустақим аз дифосфин палладий(0) ғайриимкон аст. Аз ин рӯ, комплекси чоркоординатӣ ва мураббаъашакл, ки ҳосил мешавад, ибтидо дар конфигурацияи сис мебошад (Нақшаи 4). Мутмаин аст, ки изомеризатсияи он ба изомери транс зуд мегузарад.



Нақшаи 4. Изомеризатсияи оксидшавии аддукт аз геометрияи сис ба геометрияи транс

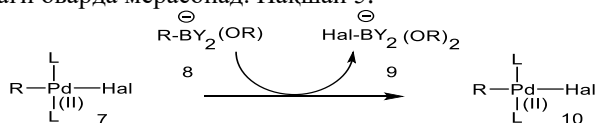
Ин изомеризатсия ба осонӣ мегузарад, зеро изомери транс термодинамикӣ бештар устувор буда ин аз он сабаб маълум аст, ки комплекси транс-палладий(II) одатан дар ин марҳила мушоҳида ва ҷудо карда мешаванд, дар ҳоле ки комплекси сис камтар дида мешавад. Се механизми эҳтимолӣ ин изомеризатсия пешниҳод шуд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

- Бозташқили мустақим тавассути марҳилаи гузариши квазитетраэдрӣ, ки дар натиҷаи тағйирёбии комплекси чоркоординатӣ ба вучуд меояд;
- Тафриқи лиганда бо тақсимшавии комплекси се-координатӣ ва пайвастшавии дубораи лиганда;
- Иштироки ибтидоии лиганди иловагӣ дар соҳаи координации палладий бо ташаккули интермедиати панҷ-координатӣ, баъд псевдо-гардиш ва аз даст додани лиганда.

Дар таҳқиқоти назариявӣ нишон дода шуд, ки механизми аввал дорои монсаи энергетикӣ баланд аст, бинобар ташаккули номусоиди марҳилаи

гузариши квазитетраэдрӣ. Механизми дуҷум дорои монсаи энергетикӣ хеле пасттар буд ва бештар афзалиятнок аст. Механизми сеҷум низ профили энергетикӣ ҳамвор нишон дод, ки ташаккули интермедиати панҷ-координатӣ мумкин аст, вале таҳқиқоти ҳисобӣ устувории ин миёнаравҳоро тасдиқ накарданд. Маълумоти эксперименталӣ механизми дуҷумро ҳамчун эҳтимолияти бештар дастгирӣ мекунад, ҳарчанд натиҷаҳои кинетикӣ аз ташаккули димерҳо дар муҳити реаксия ва таъсири ҳалқунандагони координасионӣ мураккаб шудаанд. Ҳангоме ки трансизомеризасия анъанан ҳамчун шарт 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 қаблӣ ташаккул ёфтааст, реаксия мегузарад, ки ба гузаронидани гурӯҳи дуҷуми органикӣ ба комплекси палладий оварда мерасонад. Гузариши металлӣ ҳамчун марҳилаи марказӣ дар реаксияи кросс- пайваستшавии Сузуки ҳисобида мешавад. Мувофиқи 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 нусхаи боратии ғайриорганикӣ 9 ҳамчун маҳсулоти иловагӣ оварда мерасонад. Нақшаи 5.



Нақшаи 5. Марҳилаи гузариши металлӣ бо иштироки иони арилборати бо заряди манфӣ

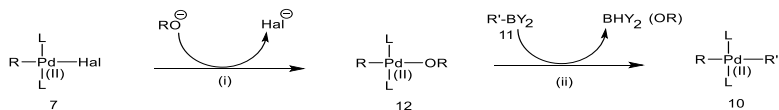
Дар ин раванд, нақши асосӣ дар ташаккули иони арилборат бо заряди манфӣ 8 мебошад. Ташаккули ин навъи нуклеофилӣ (қобилияти фиристодани электрон) - ро зиёд мекунад. Яъне, бар ҳилофи модели қаблӣ, варианти алтернативии даври каталитикӣ ивазшавии иони галогенид дар окислотии аддукт 7 бо асос (RO^-) ҳамчун марҳилаи пеш аз гузариши металлро дарбар мегирад.

Пас аз ин ивазшавӣ:

1. Гурӯҳи арил аз субстрати нейтралӣ арилбор 11 ба комплекси (оксо)палладий(II) 12 мегузарад.

2. Дар ин ҳолат, асос ба ташаккули комплекси (оксо)палладий(II) 12 кӯмак мекунад, на ба ташаккули иони борат-чаҳорумӣ 8.

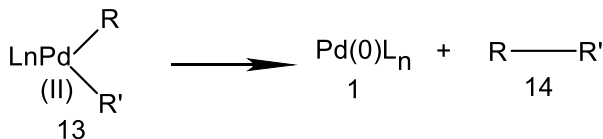
Ин комплексҳои (оксо)палладий(II) нисбат ба комплексҳои галогенидии арилпалладий(II) қавитар ҳисобида мешаванд, зеро поляризатсияи пайвасти Pd-O маркази палладийро бештар электрофилӣ месозад. Нақшаи 6.



Нақшай 6. Реаксияи гузариши металлӣ

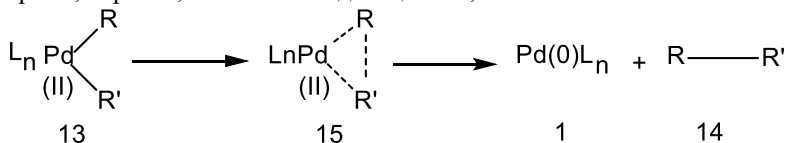
Масерас бо гурӯҳи кориаш таҳқиқотҳои ҳисоббарорӣ гузарониданд, ки ба омӯзиши механизмҳои мураккаби даври каталитикӣ равона шуда буданд. Хусусан, моделсозии DFT дар марҳилаи гузариши металлӣ нишон дод, ки реаксияи "назоратӣ" байни кислотаи нейтралӣ фенилборон ва комплекси бромиди фенилпалладий (II) (дар 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 мономолекулӣ мебошад, ки дар он палладий (II) ба палладий (0) бармегардад, ҳамзамон маҳсулоти биарилӣ аз комплекс ҷудо мешавад. Нақшай 7.

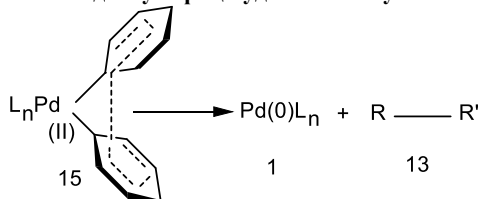


Нақшай 7. Изомеризатсияи транс-изомер ба сис-изомер

Баъдан, палладий (0) регенератсияшуда (1) метавонад марҳилаи оксидшавӣ пайваستшавиро такрор кунад ва даври каталитикиро пӯлонад. Ин раванд танҳо тавассути цис-конфигуратсияи комплекси диорганопалладий (II) (13) имконпазир аст ва рӯй медиҳад ба сабаби паст будани зичии электронӣ дар маркази палладий ва инчунин афзоиши фазои атрофи металл. Муайян шудааст, ки назариявӣ, агар лигандаҳои фосфинӣ калонҳаҷм ва камбаҳри электронӣ истифода шаванд, монеаҳо барои пайвастшавии оксидшавӣ зиёд мешаванд, дар ҳоле ки монеаҳо барои барқароршавии элиминиронӣ, баръакс, кам мешаванд. Нақшай 8, 9.

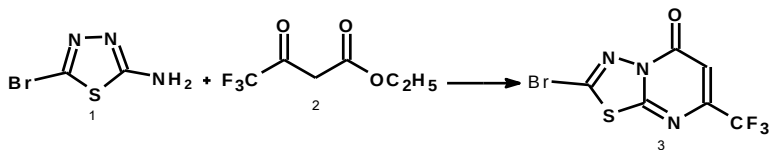


Нақшай 8. Раванди мувофиқшудан ташаккули пайвасти C-C



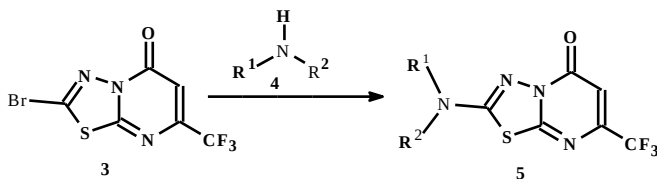
Нақшай 9. π-арбиталҳо дар барқароршавии элемиронӣ

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



Нақшаи 10. Реаксияи циклоконденсатсия байни пайвастагиҳо 1 ва 2

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

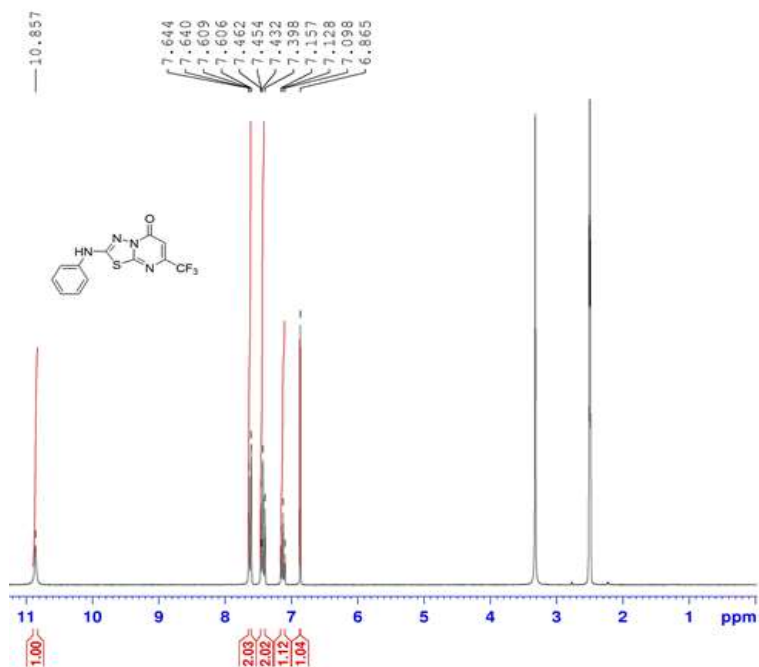


Ҷадвали 11. Ҳосил кардани пайвастагӣ 5 аз пайвастагиҳои 3 ва 4

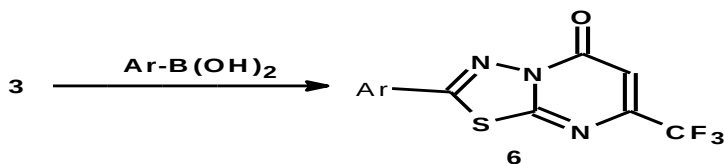
Шартҳо: амин (2 эквивалент), MeOH (метанол, ҳамчун ҳалқунанда), ҳарорат 20 °C, 5 соат. Ҳосилнокии моддаи 3: а) $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$ (91%); б) $R^1=H$, $R^2=4-FC_6H_4$ (90%); в) $R^1=H$, $R^2=3-MeOC_6H_4$ (60%); д) $R^1=H$, $R^2=4-EtOC_6H_4$ (91%); е) $R^1=H$, $R^2=4-iPrC_6H_4$ (87%); ф) $R^1=H$, $R^2=4-H_2NC_6H_4$ (65%); г) $R^1=H$, $R^2=аллил$ (75%); ҳ) $R^1=H$, $R^2=nPr$ (30%); и) $R^1=H$, $R^2=nBu$ (66%); ј) $R^1=H$, $R^2=nPent$ (72%); к) $R^1=H$, $R^2=(Me)_2NCH_2CH_2$ (45%); л) $R^1=Me$, $R^2=NH_2$ (51%); м) $R^1=nBu$, $R^2=nBu$ (67%); н) $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$ (50%)
Реаксияи нуклеофилии ароматикӣ бо истифодаи 2 эквиваленти амин дар метанол (MeOH) ҳамчун ҳалқунанда, иҷро карда шуд. Раванд 5 соат дар ҳарорати 20 °C идома кард. Ҳосилнокии моддаҳои (5) вобаста ба сохтори амин тағйир меёфт. **5a**: $R_1 = H$, $R_2 = C_6H_5$ (91%), **5b**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-FC_6H_4$ (91%), **5c**: $R_1 = H$, $R_2 = 3-MeOC_6H_4$ (92%), **5d**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-EtOC_6H_4$ (90%), **5e**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-iPrC_6H_4$ (87%), **5f**: $R_1 = H$, $R_2 = 4-H_2NC_6H_4$ (66%), **5g**: $R_1 = H$, $R_2 = аллил$ (75%), **5h**: $R_1 = H$, $R_2 = nPr$ (56%), **5i**: $R_1 = H$, $R_2 = nBu$ (65%), **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%). Реаксияҳо бо анилинҳо (5a-ф) ҳосилнокии баландро нишон медиҳанд (60–91%), ки нишондиҳандаи реактивии баландшон мебошад. Истифодаи алкиламинҳо (5h-ј) ба коҳиши ҳосилнокӣ меорад, вале бо зиёд шудани дарозии занҷири карбон (аз nPr то nPent) ҳосилнокӣ зиёдтар мешавад (аз 30% то 72%). Дар ҳолати аминҳои N-ивазшаванда (5k-н) ҳосилнокӣ миёна аст, ки (45–67%), ро ташкил медиҳад, ки ин ба маҳдудияти стереохимиявии онҳо вобастагӣ дорад. Ҳосилнокии кам барои метилгидразин (5l, 51%) ва N-метиланилин (5n, 50%) таъсири омилҳои стереохимиявӣ ва электронӣ ба

реактивӣ нишон медиҳад. Аз ин рӯ, шароити реаксия имкон медиҳанд, ки пайвастигии 3 самаранок функционализатсия карда шавад, махсусан бо аминҳои ароматикӣ, ки ин равишро барои синтези спектри васеи ҳосилаҳои ваъдабахш мекунад. Сохторҳои ҳамаи пайвастиҳои синтезшуда бо истифодаи маълумоти ЯМР ^1H , ^{13}C ва спектроскопияи ИС тасдиқ карда шуданд. Хусусан, барои пайвастигии 5a ($\text{R}_1 = \text{H}$, $\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$) спектри ЯМР ^1H дар CD_3SOCD_3 (диметилсульфоксид- d_6) сабт карда шуд ва сигналҳои зерин мушоҳида шуданд (δ , м.д., Гц):

- 10.86 (с, 1H, NH) — сигнали протони гурӯҳи амин, ки мавҷудияти пайвасти гидрогениро нишон медиҳад;
- 7.63 (дд, $3J = 8.75$ Гц, $4J = 1.12$ Гц, 2H, CH_{Ar}) — сигналҳои протонҳои ароматикӣ, хос барои ҳалқаи бензолии заишҷёнӣ;
- 7.44 (т, $3J = 7.81$ Гц, 2H, CH_{Ar}) — сигналҳои иловагии протонҳои ароматикӣ;
- 7.13 (т, $3J = 7.36$ Гц, 1H, CH_{Ar}) — сигнали протон дар мавқеи параи ҳалқаи бензол;
- 6.87 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$) — сигнали протони фрагменти гетеросиклӣ, ки бо ҳалқаи ароматикӣ пайваст аст.

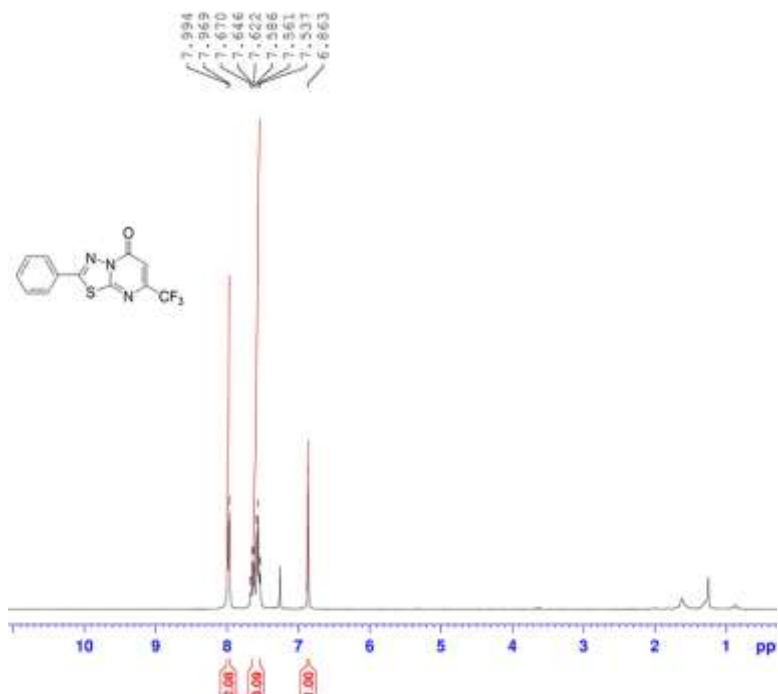


Расми 1. Спектри резонанси магнитии протон (ЯМР ^1H) барои 2-фенилламино-7-(сефторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (5a) дар диметилсульфоксиди дейтериятсияшуда (CD_3SOCD_3)



Накшай 12. – Синтези пайвагиҳои 6 дар асоси моддаи 3

Шартҳо: Ar-B(OH)_2 (1,1 эквивалент), Pd(OAc)_2 (10 моль%), Xantphos (2,0 эквивалент), K_2CO_3 (2,0 эквивалент), 1,4-диоксан (ҳалкунанда), 100°C , 16 соат. Ҳосилнокии а) C_6H_5 (90%); б) 4- MeC_6H_4 (81%); в) 2- MeC_6H_4 (75%); д) 4- EtC_6H_4 (66%); е) 3,5-(Me) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (60%); ф) 3,4-(Me) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (63%); г) 4- MeOC_6H_4 (78%); ҳ) 3- MeOC_6H_4 (65%); и) 2- MeOC_6H_4 (45%); ж) 3,5-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (88%); к) 2,3-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (35%); л) 4- EtOC_6H_4 (90%); м) 2- EtOC_6H_4 (40%); н) 2- FC_6H_4 (51%); о) 3- FC_6H_4 (65%); п) 3- $\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_4$ (55%); қ) 4- $\text{F}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ (60%); р) 3- NCC_6H_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 реаксионӣ маҳдудиятҳои стерикӣ дошт, ки боиси паст шудани ҳосилнокӣ ҳангоми истифодаи кислотаҳои арилборон бо ивазкунии дар маҷмаи орто мешуд. Баръакс, кислотаҳои арилборон бо гурӯҳҳои электрондонор ҳосилнокии баландтарро таъмин мекарданд, зеро нуклеофилият афзуда, реаксия самаранок мегузашт. Ҳамин тавр, реаксияи Сузуки-Мияура усули самарабахш барои функционализатсияи пайвастиҳои 3 ба ҳисоб меравад, махсусан дар ҳолати кислотаҳои арилборон бо ивазкунадагони электрондонорӣ. Барои муайянкунии сохтори ҳамаи пайвастиҳои синтезшудаи силсилаи 6 аз маҷмӯи усулҳои спектроскопӣ, аз ҷумла резонанси ядроӣ магнитӣ (ЯМР) оид ба протонҳо (^1H) ва карбонҳо (^{13}C), ҳамчунин спектроскопияи инфрасурх (ИС) истифода шуда буд. Ин усулҳо имкон медиҳанд, ки сохторҳои маҳсулот ба таври муфассал таҳлил ва дурустии онҳо тасдиқ карда мешавад. Дар спектри ЯМР ^1H -и пайвастиҳои ба, ки дар CDCl_3 сабт шудааст (δ , м.д., Гц, Расми 4), сигналҳои ҳосил 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, CF_3), 127.8, 128.04, 129.7 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 152.1 (к, $^2J = 36.30$ Гц, C-CF_3), 156.17, 160.83, 163.41 (C_{Ar}), 7.98 (д, $^3J = 7.85$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.53–7.67 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$). Дар спектри ЯМР ^{13}C (CDCl_3) пайвастиҳои ба сигналҳои углеродҳои фрагментҳои ароматӣ ва гетероароматикӣ муайян шуданд: 107.79 ($\text{CH}_{\text{Het-ar}}$), 120.41 (CF_3), 127.91, 128.04, 129.75 (CH_{Ar}), 130.69 (C_{Ar}), 151.10 (C-CF_3), 156.17, 160.84, 163.42 (C_{Ar}). Маълумоти спектроскопӣ ба сохтори пешбинишудаи пайвастиҳои ба пурра мувофиқ буда, дурустии онро тасдиқ мекунад, ки бо маълумоти адабиётӣ оид ба системаҳои химиявии шабҳ мувофиқ аст.



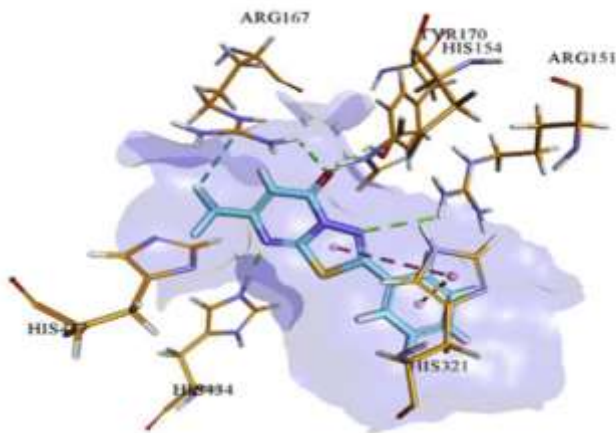
Расми. 2. Спектри ЯМР ¹H-и 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (6а) дар CDCl₃

Нишон дода шудааст, ки моддаҳои синтезшуда ҳамчун ингибиторҳои самаранок, аммо нонуксон барои ҳар ду изоферменти фосфатазаи ишқорӣ (AP) амал мекунад. Моддаҳои тиадиазолпиримидинӣ бо гурӯҳи арил нисбат ба 2-аминотиадиазолпиримидинҳо фаъолиятҳои ингибиркунанда бештар нишон медиҳанд. Натиҷаҳои докинги молекулавӣ имконияти ҳамкориҳои моддаҳои тадқиқшуда бо боқимондаи аминокислотаҳои калидиро тасдиқ карданд.

Моделсозии молекулавии ҳамкориҳои деривативҳо бо марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи ишқорӣ дар одам (h-TNAP ва h-IAP)

Моделсозии докинги молекулавии барои таҳлили ориентатсияи афзалиятноки пайвастагиҳои фаъол дар марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи инсон (h-TNAP) фосфатазаи ишқории рӯда (h-IAP) анҷом дода шуд. Дар (расми 3) модели эҳтимолии пайвастагии ба бо боқимондаи аминокислотаҳои маркази фаъоли фермент h-TNAP нишон дода шудааст. Натиҷаҳои моделсозӣ нишон медиҳанд, ки ҳафт тамоси байни молекулавӣ ба вучуд меояд, аз ҷумла чор банди гидрогенӣ (хатҳои нуктагини сабз) ва се

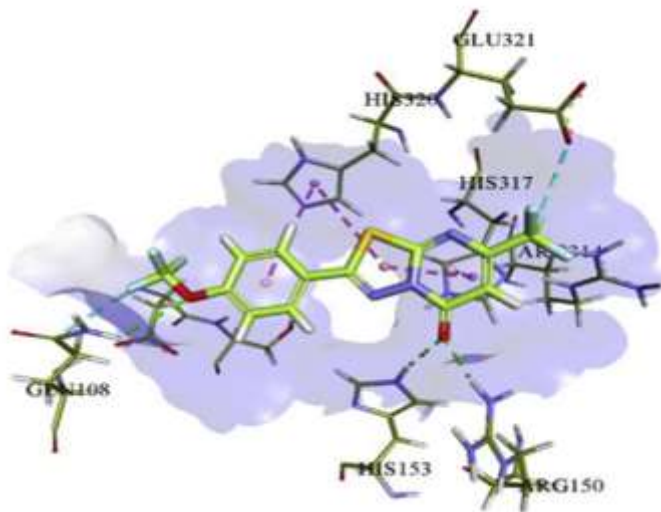
банди π - π (хатҳои нуктагини гулобӣ). Гурӯҳи карбонили фрагменти пиримидин бо боқимондаҳои His154 ва Arg167 пайвасти гидрогенӣ ташкил медиҳад. Ғайр аз ин, атомҳои нитроген дар ҳалқаҳои тиадиазол ва пиримидин бо Arg151 ва His434 пайвасти гидрогенӣ месозанд. Ин алоқамандии гуногуни функционалӣ бо аминокислотаҳои калидии маркази фаъолии h-TNAP эҳтимолан сабаби фаъолияти ингибиркунандаи қавии он мебошад. Таҳлилҳои докинг бо пайвасти бқ ва модели маркази фаъоли h-IAP (расми 3) нишон доданд, ки се пайвасти гидрогенӣ ва чор банди π - π бо боқимондаҳои аминокислотаҳои калидӣ ба вуҷуд меояд. Бандҳои π - π байни ҳалқаҳои ароматикии фенилӣ, пиримидинӣ ва тиадиазолии бқ ва боқимондаҳои His320 ва His317 мушоҳида карда мешаванд. Гурӯҳи карбонили бқ ду банди гидрогенӣ бо боқимондаҳои Arg150 ва His153 ташкил медиҳад, дар ҳоле ки пайвасти иловагӣ бо атоми оксигени занҷири канорӣ ба алоқамандии монанд ворид мешавад. Ин маҷмӯъ нишон медиҳад, ки пайвасти бқ ба маркази фаъолии h-IAP хеле мувофиқ аст, ки эҳтимолан сабаби фаъолияти баланд ва селективии боздоранда мебошад. Ин ҳамкориҳо, ҳамзамон бо липофилии афзуда, ки аз гурӯҳи трифторметокси маншаъ мегирад, фаҳмиши селективӣ ва фаъолияти боздорандаи баландро барои h-IAP шарҳ медиҳанд. Далелҳои ба даст оварда аҳамияти пайвасти гидрогенӣ ва алоқамандии π - π -ро барои устувории комплексҳои лиганд-фермент таъкид мекунанд ва нақши асосии сохтори лигандро дар муайян кардани фаъолияти боздоранда ва селективӣ тасдиқ менамоянд. Ин натиҷаҳо метавонанд барои оптимизатсияи минбаъдаи сохтори пайвастиҳо ва таҳияи ингибиторҳои самаранок ва селективии фосфатазаҳои ишқорӣ истифода шаванд.



Расми 3. Модели пайвасти ба (кабуд) дар маркази фаъоли ферменти

h-TNAP (тиллой). Пайвастҳои гидрогенӣ бо хатҳои пунктиран сабз, ва пайвастҳои π - π бо хатҳои пунктиран гулобӣ нишон дода шудаанд

Дар натиҷаи моделсозии молекулавӣ муайян карда шуд, ки пайвастагии ба бо ташкили як қатор пайвастҳои байнамолекулавии хос ба таври устувор дар маркази фаъоли ферменти h-TNAP ҷойгир мешавад (расми 4). Лиганд чанд пайвасти гидрогенӣ бо боқимондаҳои аминокислотавии ARG151, ARG167, HIS321 ва HIS434 ташкил медиҳад, ки ҷойгиршавии устувори молекуларо дар ҳофизаи каталитикӣ таъмин менамояд. Илова бар ин, ҳалқаҳои ароматии π - π бандҳо бо боқимондаҳои HIS154 ва TYR170 иштирок мекунанд, ки пайвасти гидрофобиро таъмин менамояд. Ин омезиши пайвастҳои кутбӣ ва π - π ба ҷойгиршавии устувори пайвастагии ба дар маркази фаъол мусоидат карда, ба қобилияти потенциалии он барои бастанӣ фаъолияти ферменти h-TNAP ишора менамояд.



Расми 4. Модели пайвастагии 6q (сабзи равшан) дар маркази фаъоли ферменти h-IAP (ранги зайтун). Бандҳои гидрогенӣ бо хатҳои пунктиран сабз, ва бандҳои π - π бо хатҳои пунктиран гулобӣ нишон дода шудаанд

Моделсозии молекулавӣ нишон дод, ки пайвастагии 6q дар маркази фаъоли ферменти фосфатази ишқории рӯдаҳои инсон (h-IAP) ба таври устувор ҷойгир мешавад, ки ин аз ҳисоби мачмӯи мутақобилаҳои байнимолекулавии махсус таъмин мегардад (расми 4). Натиҷаҳои докинг ғувоҳӣ медиҳанд, ки лиганда мавқеи устуворро дар ковокии каталитории 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 бақияҳои аминокислотавии

GLU108, ARG150, HIS317, HIS326 ва GLU321 дорад, ки онҳо ориентасияи лигандаро мӯътадил намуда, ҷойгиршавии дақиқи онро дар наздикии марказҳои фаъол таъмин мекунанд.

Илова бар ин, фрагменти ароматии пайвастагии бҷ бо таъсири π - π бо бақимондаи HIS153 иштирок мекунад, ки ин ба тақвияти басташавии гидрофобӣ ва устувории иловагии комплекси фермент-лиганда мусоидат менамояд. Чунин мутақобила нақши муҳим бозида, лигандаро дар конформатсияи оптималӣ нигоҳ медорад ва аз ҷойивазкунии он аз маркази фаъол ҷилавгирӣ мекунад. Таҳлили тамосҳои байнимолекулавӣ нишон медиҳад, ки маҷмӯи таъсирҳои гидрогенӣ, π - π ва электростатикӣ конфигуратсияи энергетикӣ мусоиди комплексро ба вуҷуд меорад, ки дар он молекулаи бҷ дар ковокии катализатории фермент бо эътимод устувор нигоҳ дошта мешавад. Ин имкон медиҳад фарз кунем, ки пайвастагӣ бо ферменти h-IAP қобилияти баланди пайваستшавӣ дошта, эҳтимолии боздошти фаъолияти каталитикӣ онро тавассути маҳдуд кардани дастрасии субстрат ба сайти фаъол доро мебошад.

Ҳамин тавр, натиҷаҳои моделсозии молекулавӣ на танҳо комплементарии сохтори 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 интихобияти амал гардад.

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

Сер.номер IC ₅₀ ±SEM(µM)	Соединение	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
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

Идомаи ыадвали 1.			
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
<i>Эзоҳ: Арзишҳо ҳамчун миёна ± SEM, n = 3 пешниҳод шудаанд.</i> <i>IC₅₀ — консентратсияе, ки дар он 50% фаъолияти фермент маҳдуд карда мешавад</i>			

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 нашуд, ки ин метавонад бо монетаи 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 фазои гурӯҳҳои ивазкунанда равшан намуддор мегардад.

Хусусан пайвастагии бқ, ки дорои гурӯҳи пара-трифторметоксигрупп мебошад, қайд карда шуд, ки интиҳобпазирӣ нисбат ба h-IAP нишон дода, эҳтимолан ба далели якҷояшавии мусоиди хусусиятҳои липофилӣ ва таъсирҳои электронӣ, ки ба устувории лиганда дар маркази каталитикӣ ва самаранокии ингибитсия мусоидат мекунанд. Пайвастагиҳо бо гурӯҳҳои нитро ва сиан (6г–6т) низ ҳосияти ингибиториро нишон доданд, вале самаранокии онҳо нисбат ба бқ паст мебошад.

Ҳамин тариқ, хусусиятҳои сохтории гурӯҳҳои ивазкунандаҳои арилӣ ба таври назаррас сатҳу интиҳобпазирӣ ингибиториро муайян мекунанд.

Дар натиҷа, муносибатҳои муайяншудаи байни сохтор ва фаъолият нишон медиҳанд, ки 2-арилҷойиваҳкунандаҳо ҳосилаҳои 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а] пиримидинҳо метавонанд ҳамчун заминаи перспективӣ барои ингибиторҳои интиҳобии фосфатазаҳои ишқорӣ баррасӣ шаванд.

ХУЛОСАҲО

1. Муайян карда шуд, ки 2-бромо-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин як пайвастагии ибтидоии бисёрҷониба барои аксуламалҳои ивазкунии ароматии нуклеофилӣ (SnAr) ва пайвасткунии салибии Сузуки-Мияура мебошад, ки

потенсиали васеи онро барои функционализатсияи минбаъда тасдиқ мекунад [4-A, 3-A, 5-A, 7-A, 10-A].

2. Ҳосилаҳои синтезшудаи 2-ивазшуда бо устуворӣ ва ҳосили баланд тавсиф мешаванд, ки самаранокии усулҳои синтетикии истифодашуда ва мувофиқати ядроӣ ҳосилшударо барои таҳқиқоти минбаъдаи кимиёвӣ ва биологӣ тасдиқ мекунад [1-A, 3-A, 6-A, 10-A, 14-A].

3. Таҳқиқотҳои фармакологии *in vitro* қобилияти пайвастиҳои синтезшударо барои боздорандаи изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ (h-TNAP ва h-IAP) нишон доданд, гарчанде ки интиҳоби нисбатан паст байни ҳадафҳо қайд карда шуд, ки барои афзоиши ҳосияти амал беҳсозии минбаъдаи сохтори молекулавиро талаб мекард [4-A, 6-A, 12-A, 14-A].

4. Пайвастиҳои 5h ва 6b ҳамчун номзадҳои умедбахштарин барои таҳияи ингибиторҳои фосфатазаи ишқорӣ интиҳобӣ муайян карда шуданд ва дорои иқтидори хидмат ҳамчун сохторҳои пешбар барои эҷоди агентҳои терапевтӣ мебошанд [1-A, 2-A, 12-A, 13-A].

5. Моделсозии молекулавӣ имкон дод, ки боқимондаҳои калидии аминокислотаҳои ферментҳое, ки дар таъсири мутақобила бо ингибиторҳо иштирок мекунад, муайян карда шаванд, ки фаҳмиши механизми пайвастшавиро таъмин мекунад ва барои тарҳрезии оқилонаи пайвастиҳои самараноктар ва интиҳобӣ замина фароҳам меорад ва таҳқиқоти минбаъдаро дар соҳаи химияи органикӣ ва моделсозии молекулавӣ роҳнамоӣ мекунад [2-A, 6-A, 7-A, 5-A, 14-A].

Тавсияҳо барои истифодаи амалии натиҷаҳо

1. Ҳосилаҳои синтезшудаи 2-бromo-7-трифторметил-5H-1,3,4-тиадиазол[3,2-a]пиримидин фаъолияти ингибиториро нисбат ба изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ (h-TNAP ва h-IAP) нишон медиҳанд. Ин пайвастиҳо метавонанд ҳамчун асос барои таҳияи ингибиторҳои нави эҳтимолии ферментҳо хизмат кунанд, хусусан бо назардошти фаъолияти баланди онҳо дар диапазони микромолярӣ. Натиҷахоро метавон дар марҳилаҳои аввали кашфи номзадҳои дору барои табobati бемориҳои марбут ба фаъолияти патологӣ TNAP истифода бурд.

2. Пайвасткунии молекулавӣ ба мо имкон дод, ки таъсири мутақобилаи пайвастиҳои фаъолро бо маркази каталитикии ферментҳо равшан кунем. Ин имкон медиҳад, ки маълумоти сохтории бадастовардашуда ҳамчун асос барои тарҳрезии оқилона ва тағир додани сохтории молекулаҳо барои афзоиши интиҳобӣ барои изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ аз ҷиҳати патологӣ муҳим истифода шавад. Тағйироти пешгӯишаванда дар ивазкунадагон дар мавқеъҳои калидӣ ба беҳтар шудани профили биологӣ молекулаҳо ва коҳиш додани захролудшавии эҳтимолӣ мусоидат мекунад.

3. Имконияти истифодаи пайвастагиҳо дар озмоишҳои пеш аз клиникӣ. Як қатор пайвастагӣҳое, ки дар таҳқиқот ба даст оварда шудаанд, фаъолияти намоёнро дар концентратсияҳои микромолярӣ нишон доданд, ки аз имконияти истифодаи ояндаи онҳо дар арзёбии самаранокии пеш аз клиникӣ шаҳодат медиҳад. Ин пайвастагӣҳоро метавон дар *in vitro* дар ҳаҷми гуногуни ҳуҷайраҳо, инчунин *in vivo* дар моделҳои таҷрибавӣ, ки шароити патологиро, ки бо фаъолияти аз ҳад зиёди TNAP алоқаманданд, тақлид мекунанд, санчида бурд.

4. Имконияти истифода дар тадқиқоти асосии биотиббӣ. Тиадиазолопиримидинҳои синтезшуда на танҳо ҳамчун терапевтҳои эҳтимолӣ, балки ҳамчун абзорҳо 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. Табқиқи равишҳои синтетикӣ таҳияшуда дар синтези органикӣ ва доруворӣ. Усулҳои синтетикӣ, ки дар давоми ин рисола таҳия ва оптимизатсия шудаанд (аз ҷумла реаксияи Сузуки-Мияура) метавонанд барои тайёр кардани доираи васеи пайвастагӣҳои функционалии гетеросиклӣ истифода шаванд. Ин равишҳо дар синтези амалии органикӣ, аз ҷумла барои эҷоди китобхонаҳои пайвастагӣ дар дохили барномаҳои скрининги баландмаҳсул барои молекулаҳои эҳтимолан биологӣ фаъол, таҷрибашавандаанд.

6. Эҷоди замина барои рушди пайвастагӣҳои биологӣ фаъоли ватанӣ. Ин таҳқиқот метавонад қисми стратегияи дарозмуддати рушди илми фармасевтии миллӣ бошад, ки ба таҳияи молекулаҳои нави биологӣ фаъол, бахусус дар кишварҳои дорои захираҳои маҳдуд, нигаронида шудааст. Маълумоти бадастовардашударо метавон барои мақсадҳои таълимӣ, тадқиқотӣ ва амалӣ дар доираи барномаҳои илмӣ ва дар тайёр кардани мутахассисон дар соҳаи химияи органикӣ ва доруворӣ истифода бурд.

I. Мақолаҳое, ки дар маҷаллаҳои тавсиякардаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудаанд

[1-А] Мамадшоева С.С. Дар бораи фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин / Халифаева М.Ҷ., Мамадшоева С.С., Наимов И.З., Раҳимов И.Ф., Куканиев М.А., Сафаров С.Ш. // Бюллетени тиббии Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон – 2022. Ҷилди XII, № 3. Саҳ. 108–116.

[2-А] Мамадшоева С.С. Синтез ва ҳосиятҳои боздорандаи 8-ивазшудаи-3-фтор-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидинҳо / Амроҳонов А. С., Мамадшоева С. С., Ҷаъфарӣ Б., Холиқова 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]пиримидин / Халикова М.Ч., Наимов И.З., Сафаров С.Ш., Мамадшоева С.С., Чаъфарӣ Б., Лангер П., Самихов Ш.Р. // Бюллетени Донишгоҳи омӯзгорӣ (илмҳои табиӣ). Нашриҳои Донишгоҳи давлатии омӯзгорӣи Тоҷикистон ба номи С. Айнӣ – 2021. № 3–4 (11–12). С. 292–300.

[4-А] Мамадшоева С.С. Фосфатазаҳои ишқорӣ сафедаҳои иммунӣи ғайрианъанавӣ 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]пиримидинҳо ҳамчун ингибиторҳои интиҳобии фосфатазаҳои ишқорӣ (TNAP, IAP), гидролазаҳои энтонуклеотидтрифосфат (ENTPDaza 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]пиримидинҳо ҳамчун ингибиторҳои фосфатаза: синтез, сохтор-фаъолият, пайваستшавии молекулавӣ / Чаъфарӣ Б., Мамадшоева С. С., Холикова М., 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]пиримидин / Мамадшоева С. С., Чаъфарӣ Б., Холикова 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 конфронси байналмилалӣ

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

[9-А] Мамадшоева С.С. Синтез, пайвасткунӣи молекулавӣ ва омӯзиши фаъолияти биологӣи 2-ариллизатсияшудаи 12Н-бензотиазоло[3,2-б]киназолин-12-онҳо бар зидди моноаминоксидазаҳо / Наимов И. З., Ғайбизода М. К., Мамадшоева С. С., Сафаров С. Ш // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалӣи илмӣ-амалӣ "Маълумоти калон ва зехни сунъӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа" (16-17 октябри соли 2025). С. 392-395.

[10-A] Мамадшоева С.С. Таъсири сохтори кислотаҳои борони арил ва шаронти реаксия ба самаранокӣ пайваستшавии салибии Сузуки-Мияура дар синтези ҳосилаҳои 2-Бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин / Мамадшоева С.С., Холикова С., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалӣ илмӣ-амалӣ «Нақши зеҳни сунъӣ дар саноат, энергетика, сохтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамикунӣ иқтисодӣ ва рушди инноватсионӣ Тоҷикистон», бахшида ба эълони солҳои 2025–2030 ҳамчун «Солҳои иқтисоди рақамӣ ва рушди инноватсия» (2–3 майи соли 2025), саҳ. 138–142.

[11-A] Мамадшоева С.С. 2-Бромо-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин-8-хлор-2-метилбензотиазол[3,2-а]пиримидин-4-он — субстратҳо барои реаксияи пайвастшавии салибии Сузуки-Мияура, ки бо палладий катализ карда мешавад / Мамадшоева С. С., Холов М. Ш., Бехзод Д., Холикова М. Ч., Саидов А., Раҳимов И., Самихов Ш. Р., Петр Л., Сафаров С. Ш // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси III байналмилалӣ илмӣ-амалӣ дар мавзӯи «Рушди илми химия ва соҳаҳои табиқи онҳо», бахшида ба 80-солагии хотираи доктори илмҳои химия, узви вобастаи Академияи миллии илмҳои Федератсияи Русия, профессор Бурй Ҳакимович Кимсанов (10 ноябри соли 2021). С. 91–97.

[12-A] Мамадшоева С.С. Омодасозӣ ва ҳосиятҳои ингибитории ҳосилаҳои нави 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин ҳамчун ингибиторҳои эҳтимолии Н-TNAP, Н-IAP / Мамадшоева С.С., Ҷаъфарӣ Б., Холикова М.Ч., Карамбахшоев Х.З., Саидов А.А., Самихов Ш.Р., Лангер П., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳои Конфронси байналмилалӣ II илмӣ-амалӣ "Нақши занони олимони дар рушди илм, инноватсия ва технология" - 2021. Саҳ. 163-170.

[13-A] Мамадшоева С.С. Реаксияи Сузуки-Мияура, ки бо катализҳои палладий барои баъзе гетеросиклҳои дорои S- ва N катализ карда шудааст / Амрохонов А.С., Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Бехзод Д., Холикова М.Ч., Самихов Ш. Р., Петр Л., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳо аз аввалин конфронси байналмилалӣ илмӣ-амалӣ «Дурнамои рушди тадқиқот дар химияи пайвастагӣҳои координатӣ ва ҷанбаҳои табиқи онҳо», бахшида ба хотираи профессор Саодат Мӯҳаммедовна Баситова, 80-солагии таваллудаш ва 60-солагии фаъолияти таълимӣ ва тадқиқотии доктори илмҳои химия, профессор Онаджон Азизкуловна Азизкуловна. (30-31 март соли 2022). С. 247–251.

[14-A] Мамадшоева С.С. Хусусиятҳои ингибитории 7-(трифлуорометил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол [3,2-а] пиримидинҳо / Ҷафари Б., Мамадшоева С. С., Наимов И. З., Халикова М. Аҷ. Р., Лангер П., Сафаров С.Ш // Симпозиуми байналмилалӣ оид ба рушди инноватсионии илм. 2020. Саҳ. 209-211.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнян, А.А. Исследования в области синтеза пиримидинов и полициклических азагетероциклов. /А.А. Арутюнян // 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-тиадиазола[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-тиадиазола[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. Саид Вали Султан. Синтез и превращения полифункциональных производных 1,3,4-тиадиазола[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-тиадиазола[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-a]pyrimidinesulfonamides and thiadiazolo[3,2-a]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. 2058–2062.

АННОТАЦИЯ

на автореферат диссертации Мамадшозода Сакины Саломатшо «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 (AP)», на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.03 – Органическая химия

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

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]пиримидина.

Методы исследования. В работе использован комплексный подход, включающий синтез новых производных тиадиазолопиримидина 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]пиримидина и разработаны эффективные методы функционализации его ядра с использованием реакций кросс-сочетания Сузуки-Мияуры и нуклеофильного замещения. Первые для данного класса соединений установлены закономерности "структура-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.

РЕФЕРАТ

оид ба рисолаи илмӣи Мамадшозода Сакина Саломатшо дар мавзӯи «Синтези ҳосилҳои табиёӣлфтаи 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин ва ҳосияти ингибитории онҳо нисбати фосфатазаҳои ишқорӣ (АР)», барои дарёфти дараҷаи илмӣи номзади илмӣи химия аз руи ихтисоси 02.00.03 - Химияи органикӣ

Ҳадафи таҳқиқот: Синтези ҳадафнок, таҳлили сохторӣ ва арзёбии фаъолияти биологӣи ҳосилаҳои нави табиёӣлфтаи 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин.

Калидвожаҳо: пайвастиҳои гетеросиклиқӣ, тиадиазолопиримидинҳо, 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин, реаксияи Сузуки-Мияура, ивазкунии нуклеофилӣ, фосфатазаҳои ишқорӣ, ингибиторҳо, докинги молекулярӣ, сохтор-фаъолият, ҳосилҳои табиёӣлфтаи трифторметилпиримидин.

Усулҳои таҳқиқот: Синтези ҳосилаҳои нави тиадиазолопиримидинро бо истифода аз реаксияҳои Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилиро дар бар мегирад. Сохтору ҳолисии пайвастиҳо бо усулҳои РМА, спектроскопияи ИК, хромато-масс-спектрометрӣ муайян карда шуда, фаъолияти биологӣ бо усулҳои докинги молекулярӣ ва скрининг in vitro арзёбӣ шудааст.

Аҳамияти илмӣ: Нахустин бор синтези 34 ҳосилаҳои нави табиёӣлфтаи 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин анҷом дода шуда ва усулҳои самарабори функционализатсияи ядроии он бо истифода аз реаксияҳои якҷоякунии Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилӣ тарҳрезӣ шуданд. Нахустин бор барои ин гурӯҳи пайвастиҳо қонунҳои «сохтор-ҳосият» муқаррар карда шуда, пайвастиҳои умедбахш бо фаъолияти ингибиторӣ нисбати фосфатазаҳои қавӣ муайян шудаанд ва имконияти асосии истифодаи онҳо ҳамчун объектҳо барои таҳқиқоти фармакологӣ нишон дода шуд.

Наширияҳо: Дар натиҷаи таҳқиқот 7 мақолаи илмӣ дар нашрияҳои тавсияшудаи Комиссияи олии аттестатсионӣ назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва 7 маҳзури маъруза дар конфронсҳои байналмилалӣ чоп шудаанд.

Соҳаи татбиқ: Натиҷаҳои кор метавонанд дар саноати фармасевтӣ барои тарҳрезии доруҳои нав, дар раванди таълимии ихтисосҳои кимиё ва фармасевтӣ, инчунин 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.