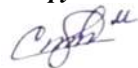


НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА
Институт химии им В.И. Никитина
Научно-исследовательский центр экологии и окружающей среды
Центральной Азии (Душанбе)

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 «19» февраля 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. E - 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.

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

Тиазольное ядро - представляет собой гетероциклическое соединение из пяти атомов, которое включает серу и азот. Данная структура присутствует во множестве молекул, имеющих ключевое значение для жизнедеятельности. Тиазольное кольцо входит в состав витамин В₁, пенициллиновых антибиотиков и фермента карбоксилазы, играющих важную роль в метаболических процессах и обеспечении нормального функционирования организма. Также, производные тиазола, в том числе сульфатиазолы, обладают значительными фармакологическими свойствами и широко применяются в медицине в качестве антибактериальных средств.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Настоящая диссертационная работа представляет собой обобщение результатов, полученных в процессе синтеза и биологического тестирования производных азотсодержащих гетероциклических соединений, с особым акцентом на производные 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] 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 тиадиазолопиримидинов, содержащих атом фтора в шестом положении, являющихся перспективными для создания новых лекарственных средств» (номер гос. регистрации ГР 0116ТJ 00546).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Цель исследования: разработка высокоэффективных и универсальных методов синтеза новых производных 2-бром-7-трифторметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а] 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 тиадиазолопиримидиновых 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 тиадиазолопиримидинового ряда, разработка рекомендаций по практическому применению перспективных экологически чистых соединений на основе данного скаффолда.

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

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

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

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

Научная новизна исследования.

1. Впервые получен ряд из 34 новых производных 2-бром-7-трифторметил- 5 -оксо 5Н- 1,3,4 -тиадиазоло [3,2 а] пиримидина, включающих амин- и арил замещенные структуры.
2. Разработаны оптимальные условия наиболее эффективной методики получения 2 арилзамещенных тиадиазолпиримидинов, основанных на применении 2- бром- 7 трифторметил 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 подтверждена с использованием комплекса современных физико-химических методов: масс спектрометрии, ИК – и ЯМР спектроскопий (1H , ^{13}C и ^{19}F), что обеспечивает высокий уровень достоверности и воспроизводимости экспериментальных результатов.

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

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

Положения, выносимые на защиту:

1. Разработанные и экспериментально обоснованные эффективные методики синтеза производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола[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 ингибирующую активность в отношении щелочных фосфатаз;
3. Результаты проведённого молекулярного докинга синтезированных соединений с активными центрами щелочных фосфатаз, выявленные ключевые взаимодействия, определяющие связывание и потенциал ингибирования ферментов;
4. Обоснованная перспективность тиадиазолопиримидиновых структур как основы для разработки новых ингибиторов щелочных фосфатаз.

Степень достоверности результатов подтверждается тем, что структуры всех целевых соединений и ключевых интермедиатов определены с помощью полного спектрального анализа (^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

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

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

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

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

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

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 для получения синтезированных соединений, установления строения, а также анализа взаимосвязи между их структурой и биологической активностью. На основе этих данных выполнена их интерпретация в контексте цель и задач работы.

Глава 3. Обсуждение результатов

В главе 3 изложены результаты синтеза нового ряда 2-замещённых-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, относящейся к семейству эктонуклеотидаз. Данное семейство состоит из ферментов, метаболизирующих нуклеотиды, которые экспрессируются на плазматической мембране и имеют внешне ориентированные активные центры. Щелочные фосфатазы (AP) встречаются у всех живых организмов от бактерий до человека и участвуют в реакциях удаления фосфатных групп из различных соединений включая превращение нуклеотидов в нуклеозиды посредством гидролиза. AP также ответственны за образование клеточной сигнальной молекулы аденозина посредством гидролиза аденозинмонофосфата (АМФ). Кроме того, щелочные фосфатазы рассматриваются как ключевые модуляторы пуринергической клеточной сигнализации. Другая значимая функция AP заключается в дифференциации адипоцитов и остеобластов и путях их созревания. AP были идентифицированы в различных тканях адипоцитов и преадипоцитах как важные участники процесса адипогенеза AP представляют собой гомодимерные ферменты с металлсодержащим активным центром; каждый мономер содержит три иона металлов (два Zn^{2+} и один Mg^{2+}). Выделяют четыре изофермента щелочной фосфатазы (AP) Три из них являются тканеспецифическими формами фермента плацентарная щелочная фосфатаза (PLAP), кишечная щелочная фосфатаза (IAP) и щелочная фосфатаза зародышевых клеток (GCAP) а четвертый тканевой неспецифический (TNAP), но особенно распространен в тканях печени, скелета и почек. Каждый из этих ферментов имеет значительную гомологию. PLAP

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

Реакция кросс-сочетания Сузуки, названная в честь японского химика Акиры Сузуки, является одной из наиболее универсальных и широко применяемых методик в органическом синтезе для формирования (C–C) связей. В данной реакции органогалогиды (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 протекает посредством следующих основных стадий:

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

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

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

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

1. Введение палладия в связь R-X: На начальном 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, Pd⁰), что инициирует активацию C-X связи.
2. Разрыв связи σ: Взаимодействие с палладием способствует 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.

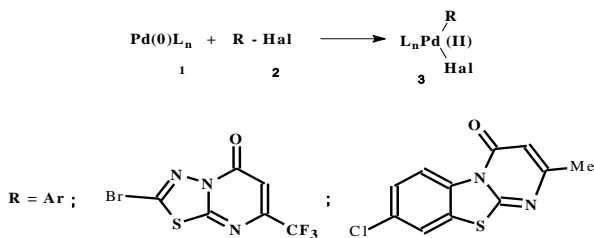


Схема 1. Окислительное присоединение Pd (0) Ln к R-Hal

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

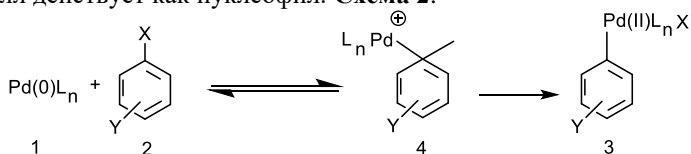


Схема 2. Механизм окислительного присоединения S_NAr

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

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

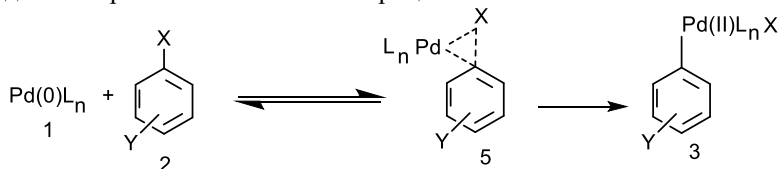


Схема 3. Согласованный механизм окислительного присоединения

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

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

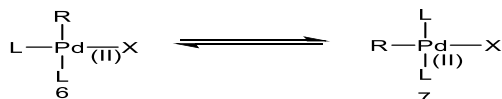


Схема 4. Изомеризация окислительного аддукта из цис-геометрии в транс-геометрию

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

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

В теоретических исследованиях, проведенных, было обнаружено, что первый механизм обладает высоким энергетическим барьером из-за неблагоприятного образования квазитетраэдрического переходного состояния. Второй механизм показал значительно меньший энергетический барьер и оказался более предпочтительным. Плавный энергетический профиль также был получен для третьего механизма, что позволяет рассматривать образование пятикоординатного промежуточного компонента как возможное. Тем не менее, расчетные исследования, проведенные в работах, не подтвердили стабильность пятикоординатных промежуточных соединений. Экспериментальные данные 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 металлоорганические 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**).

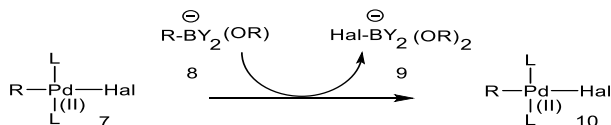


Схема 5. Стадия трансметаллирования с участием отрицательно заряженного арилборат-иона

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

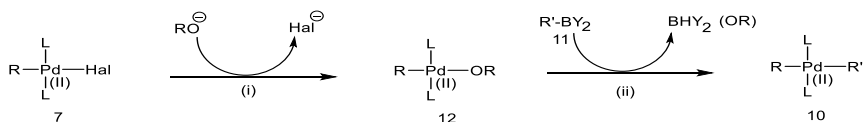


Схема 6. Стадия трансметаллирования

Масерасом и его коллегами были проведены недавние вычислительные исследования, направленные на изучение сложных механизмов каталитического цикла. В частности, DFT-моделирование стадии трансметаллирования показало, 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.**

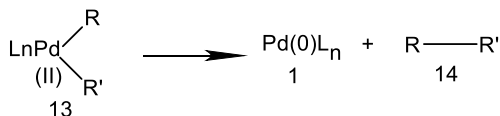


Схема 7. Изомеризация транс-изомера в цис-изомер

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

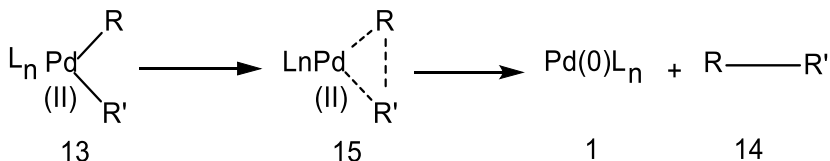


Схема 8. Согласованный процесс образования связи C-C

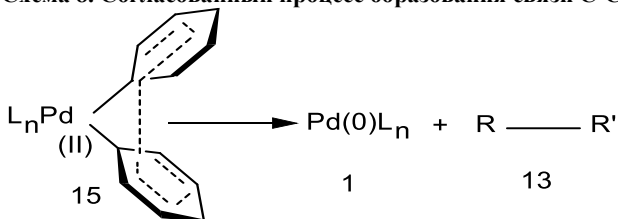


Схема 9. π-арбитали в восстановительное элиминирование

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

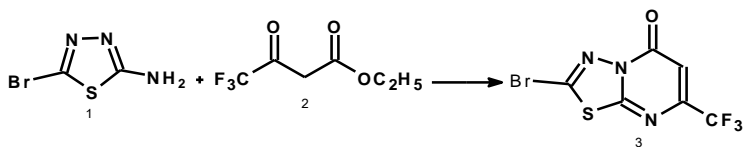


Схема 10. Реакция циклоконденсации соединений 1 и 2

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

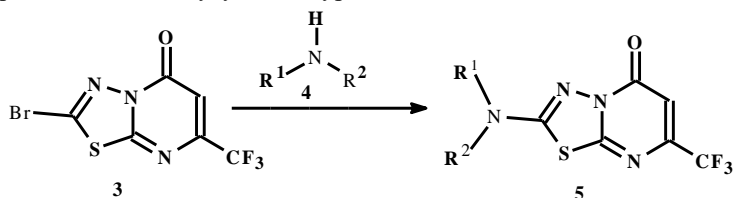


Схема 11. Получение соединения 5 из соединений 3 и 4

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

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

реакции позволяют эффективно функционализировать соединение 3 особенно в случае ароматических аминов, что делает данный подход перспективным для получения широкого спектра новых производных. Структуры всех синтезированных соединений были подтверждены с использованием данных ЯМР ^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, 7.64 (дд, $3J = 8.75$ Гц, $4J = 1.12$ Гц, 2H, CH_{Ar}) - сигналы ароматических протонов, характерные для замещённого бензольного кольца, 7.45 (т, $3J = 7.81$ Гц, 2H, CH_{Ar}) дополнительные сигналы ароматических протонов, 7.15 (т, $3J = 7.36$ Гц, 1H, CH_{Ar}) - сигнал протона в пара-положении бензольного кольца, 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-Ar}}$) - сигнал протона гетероциклического фрагмента, связанного с ароматическим кольцом.

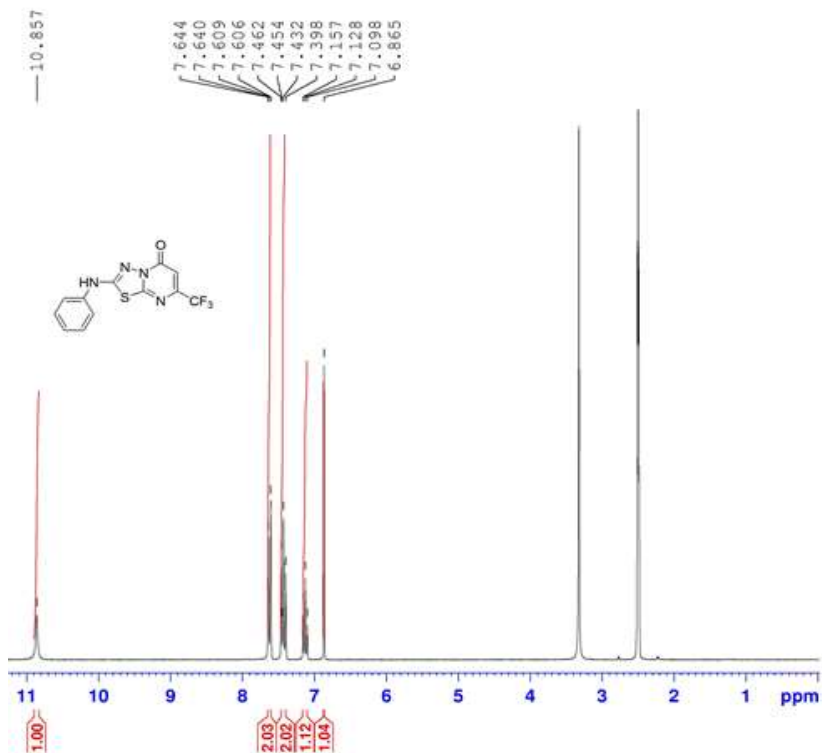


Рисунок 1. - Спектр протонного магнитного резонанса (ЯМР ^1H) 2-фениламино-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин (5a) в дейтерированном диметилсульфоксиде (CD_3SOCD_3)

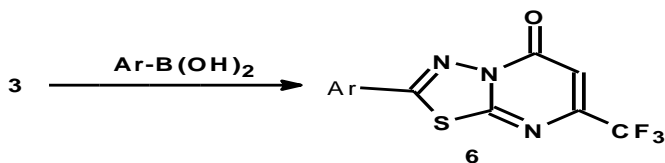


Схема 12. – Синтез соединения 6 на основе 3

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. **6** (выход): **a**) C_6H_5 (90%); **b**) 4- MeC_6H_4 (81%); **c**) 2- MeC_6H_4 (75%); **d**) 4- EtC_6H_4 (66%); **e**) 3,5-(Me) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (60%); **f**) 3,4-(Me) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (63%); **g**) 4- MeOC_6H_4 (78%); **h**) 3- MeOC_6H_4 (65%); **i**) 2- MeOC_6H_4 (45%); **j**) 3,5-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (88%); **k**) 2,3-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ (35%); **l**) 4- EtOC_6H_4 (90%); **m**) 2- EtOC_6H_4 (40%); **n**) 2- FC_6H_4 (51%); **o**) 3- FC_6H_4 (65%); **p**) 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- NCC_6H_4 (55%); **s**) 3- $\text{N}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (65%); **t**) 3- $\text{H}_3\text{C}_6\text{C}_6\text{H}_4$ (70%).

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

Таким образом, реакция Сузуки-Мияуры оказалась эффективным методом для функционализации соединения 3, особенно в случае арилбороновых кислот с электроноизбыточными заместителями. Для структурной идентификации всех синтезированных соединений серии **6** был использован комплекс спектроскопических методов, включая ядерный магнитный резонанс (ЯМР) на протонах (^1H) и углеродах (^{13}C), а также инфракрасная спектроскопия (ИК). Данные методики обеспечили детальный анализ структуры полученных продуктов и подтверди их идентичность. В спектре ЯМР ^1H соединения **6a**, зарегистрированном в CDCl_3 (δ , м.д., Гц, рисунок 2), наблюдались характерные сигналы, соответствующие протонам ароматической и гетероароматической систем 107.8 (к, $^3\text{J} = 3.06$ Гц, $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$), 120.4 (к, $^1\text{J} = 275.11$ Гц, CF_3), 127.8, 128.04, 129.7 (CH_{Ar}), 130.7 (C_{Ar}), 152.1 (к, $^2\text{J} = 36.30$ Гц, C-CF_3), 156.17, 160.83, 163.41 (C_{Ar}), 7.99 (д, $^3\text{J} = 7.85$ Гц, 2H, CH_{Ar}), 7.53–7.67 (м, 3H, CH_{Ar}), 6.86 (с, 1H, $\text{CH}_{\text{Het-ar}}$). В спектре ЯМР ^{13}C (CDCl_3) соединения **6a** 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_{Ar}), 130.69 (C_{Ar}), 151.10 (C-CF_3), 156.17, 160.84, 163.42 (C_{Ar}). Полученные спектроскопические данные находятся в полном соответствии с предполагаемой структурой соединения **6a** и подтверждают её корректность, что согласуется с литературными данными для аналогичных химических систем.

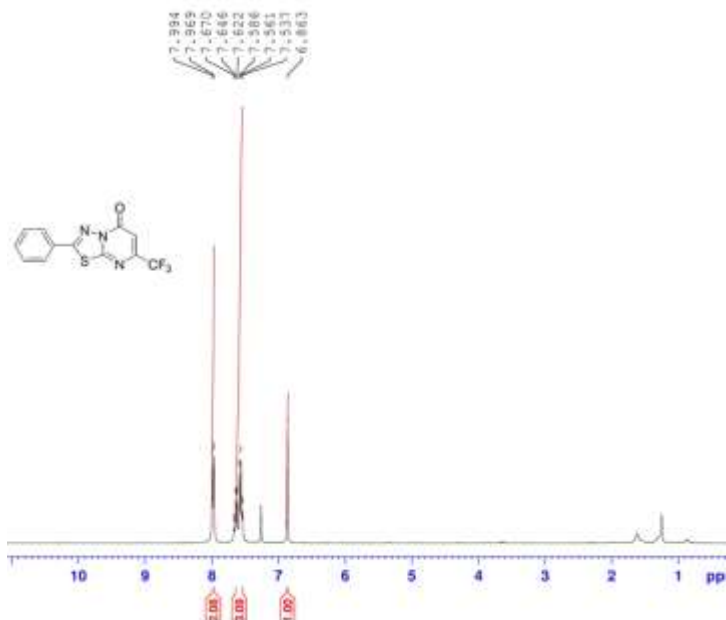


Рисунок 2. - ¹H ЯМР спектр 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина (6a) в CDCl₃

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

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

Молекулярное моделирование стыковки (докинг) было выполнено с целью анализа предпочтительной ориентации наиболее активных соединений в активных центрах изоферментов человеческой тканеспецифической щелочной фосфатазы (h-TNAP) и кишечной щелочной фосфатазы (h-IAP). На рисунке 3 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 ба с ключевыми аминокислотами активного центра h-TNAP, по-видимому, обуславливает её выраженную ингибирующую активность.

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

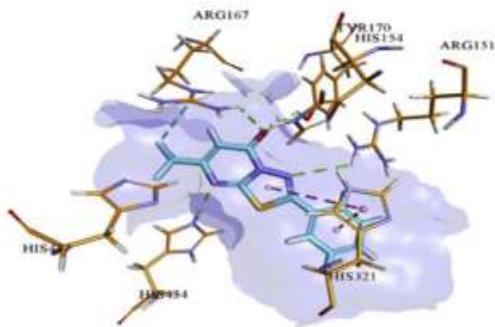


Рисунок 3. -Модель предполагаемого связывания соединения ба (голубой) с активным центром фермента h-TNAP (золотой). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями, π - π взаимодействия – розовыми пунктирными линиями

В ходе молекулярного докинга показано, что соединение ба стабильно удерживается в активном центре фермента h-TNAP за счёт формирования ряда специфических межмолекулярных взаимодействий (рисунок 3). Лиганд образует несколько водородных связей с аминокислотными остатками ARG151, ARG167, HIS321 и HIS434, что обеспечивает стабильную ориентацию молекулы в 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 ба в активном центре и указывает на его потенциальную способность ингибировать фермент h-TNAP.

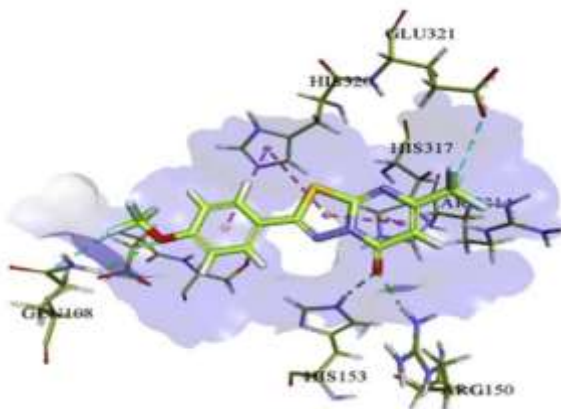


Рисунок 4. -Модель предполагаемого связывания соединения 6q (светло-зелёный) с активным центром фермента h-IAP (маслиновый). Водородные взаимодействия обозначены зелёными пунктирными линиями, π - π -взаимодействия – розовыми пунктирными линиями

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

Исследования дополнительно показали, что ароматический фрагмент соединения 6q вовлечён в π - π -взаимодействий с остатками HIS153, что усиливает гидрофобное взаимодействие и способствует дополнительной стабилизации комплекса. Это взаимодействие играет

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

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

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

Сер.номер IC ₅₀ ±SEM(μM)	Соединение	h-TNAP	h-IAP
1	5c	0,37±0,06	0,44±0,07
2	5d	1,58±0,11	0,02±0,16
3	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
4	5e	1,98±0,12	31,5±3,67
5	5g	0,29±0,03	0,89±0,07
6	5h	1,44±0,14	0,31±0,01
7	5i	0,88±0,09	0,71 ±0,07
8	5j	0,61±0,05	0,76±0,06
9	5k	0,45±0,04	3,75±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
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
Левантизол		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 бп 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 бо проявило заметное ингибирование обоих изоферментов, а сравнение его с бр позволило выявить влияние пространственного расположения заместителей. Особенно примечательным оказалось соединение бq, 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 (бг–бт) также проявили ингибирование, но их эффективность уступала бq. 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-бromo-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. Полученные результаты могут быть применены на начальных этапах поиска кандидатов в лекарственные препараты для терапии заболеваний, ассоциированных с патологической активностью TNAP.
2. Молекулярное моделирование (докинг) позволила детально охарактеризовать взаимодействия активных соединений с каталитическим сайтом ферментов. Полученные структурные сведения могут быть использованы в качестве основы для рационального проектирования и целенаправленной структурной оптимизации молекул с целью повышения избирательности к патологически значимым изоформам щелочной фосфатазы. Предполагаемые модификации способны улучшить фармакологический профиль соединений и минимизировать их потенциальную токсичность.
3. Соединения, синтезированные в ходе исследования, показали выраженную активность в микромолярном диапазоне концентраций, что указывает на их потенциальную пригодность для дальнейшей оценки эффективности. Эти соединения могут быть протестированы *in vitro* на различных клеточных линиях, а также *in vivo* в экспериментальных моделях, имитирующих патологические состояния, ассоциированные с избыточной активностью TNAP.
4. Возможность применения в фундаментальных биомедицинских исследованиях. Синтезированные тиадиазолопиримидины представляют интерес не только как потенциальные лекарственные средства, но и как инструменты для изучения роли щелочной фосфатазы в биологических процессах. Их можно использовать в модельных экспериментах для изучения механизма действия фермента, его регуляции, а также для оценки влияния ингибирования фермента на физиологические и патологические процессы.
5. Использование разработанных синтетических подходов в органическом и медицинском синтезе. Методы синтеза, разработанные и оптимизированные в ходе выполнения диссертационной работы, могут быть использованы для получения широкого спектра функционализированных гетероциклических соединений. Эти подходы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[7-А] Мамадшоева С.С. Получение 2-арил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола[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-ариллированные 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]тиадиазола[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-тиадиазола[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-тиадиазола[3,2-а]пиримидина как потенциальных ингибиторов H-TNAP, H-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- тиadiaзоло [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 илмӣ 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 Марказӣ (Душанбе)

Рохбари 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 омӯзгории Тоҷикистон ба номи С.Айнӣ

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

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

Ҳимояи диссертатсия санаи «19» феввали соли 2026 соати 13:00 дар маҷлиси шурои диссертатсионии 6D.КOA-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 диссертатсионӣ,
номзади илмҳои химия, дотсент



Бекназарова Н.С.

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Афзоиши равандҳои ҷаҳонишавӣ бо ҳамроҳии афзоиши ҷараёнҳои муҳочират ба харобшавии вазъи экосистемаҳои табиӣ оварда мерасонад. Ин тағиротҳо таъсири омилҳои номатлуби берунаву дохилӣ ба организми инсон таъсири манфӣ мерасонанд. Афзоиши бемориҳои аҳоли бо таъсири омилҳои физикӣ, химиявӣ ва биологӣ инчунин ҷаҳолшавии механизмҳои патологӣ алоқаманд мебошад. Дар натиҷа бемориҳои гуногун ба монанди ихтилоли равонӣ, бемориҳои дилу раг, саратон ва бемориҳои сироятӣ паҳн шуда, афзоиш меёбанд.

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

Дар ин замина, гетеросиклҳои нитрогендор, аз ҷумла пиримидинҳо, арзиши махсуси илмӣ доранд. Ин пайвастагиҳо унсурҳои муҳими сохторӣ мебошанд ва дар равандҳои биохимиявии дар организмҳои зинда рухдода нақши калидӣ доранд.

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

Фрагменти индоли системаи гетероароматии бисиклиро ифода мекунад, ки ҳамчун унсури сохторӣ дар доираи васеи молекулаҳои биогении табиӣ мавҷуд мебошад. Ба ин гурӯҳ аминокислотаи

триптофан, фитогормони гетероауксин (кислотаи индолилсиркой), 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.

Ҳалкаи тиазолӣ, ки сохтори он пайвастагии гетеросиклиро бо атоми сулфур ва атоми нитроген дар ҳалкаи панҷузвӣ ифода мекунад, дар як қатор молекулаҳои биогенӣ мавҷуд аст. Ҳалкаи тиазолӣ дар таркиби витамини В₁, пенисиллин ва ферменти карбоксилаза мавҷуд буда, дар раванди мубодилаи моддаҳо ва физиологӣи онҳо нақши муҳим мебозад. Ҳосилаҳои тиазол, ба монанди сулфатиазолҳо, низ аҳамияти назарраси фармакологӣ доранд ва дар тиб ҳамчун воситаҳои зиддимикробӣ истифода бурда мешаванд.

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

Дарҷаи коркарди қори диссертатсионӣ. Дар замони муосир, пайвастагиҳои гетеросиклӣ, махсусан гетеросиклҳои нитрогендор, яке аз пайвастагиҳои омӯхташаванда ва серталаб дар соҳаи химияи органикӣ ва тиббӣ, инчунин 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 пурраро фаро нагирифтаанд. Махсусан, ҳосилаҳои 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а] пиримидин ва аналоғҳои онҳо ба таври кофӣ омӯзиш наёфтаанд. Фаъолияти биологӣи ин гурӯҳи пайвастагиҳо, аз ҷумла қобилияти эҳтимолии онҳо ҳамчун ингибиторҳои фосфатазаҳои ишқорӣ, низ то ҳол кофӣ таҳқиқ нашудаанд. Бо вуҷуди пешрафти назаррас дар омӯзиши сохторҳои гетеросиклӣ, соҳаи тиадиазолопиримидинҳо аҳамияти қалони илмӣ ва амалӣ дошта, таҳқиқоти минбаъдаи ҳамаҷонибаро талаб менамояд, ки ба коркарди усулҳои синтез ва муайянсозии самтҳои ояндадори истифодаи онҳо ҳамчун пайвастагиҳои биологӣи фаъол равона гардидаанд.

Ҳамин тавр, химияи пайвастагиҳои гетеросиклиҳои нитрогендор 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 ҳосилкунии 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 беназири 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, дурнамоҳои навро барои муолиҷаи бемориҳои гуногун мекушоянд.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо), мавзӯҳои илмӣ. Таҳқиқоти анҷомдодашуда бевосита ба самтҳои асосии илмӣ дар соҳаи химияи органикӣ ва тиббӣ, ҳамчунин фармакология марбут мебошад. Хусусан, қори илмӣ ба масъалаҳои ҷорӣ муайянкардаи таҳти ихтисоси 02.00.03 – Химияи органикӣ мувофиқат мекунад ва усулҳои муосири таҳияи пайвастҳои биологӣ фаъолро дар асоси системаҳои гетеросиклӣ инъикос менамояд. Ҳосилкунии пайвастагиҳои 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 умумиилмӣ таҳияи муосири кимиёӣ-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 биологӣ 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 таҳлили маълумоти бадастомада барои муайян кардани иртиботи байни сохтор ва фаъолияти биологӣ 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 ҳосиятҳои ингибитории онҳо нисбат ба фосфатазаҳои ишқорӣ (AP)» дар ҳаҷми илмӣ асоснок карда шудааст.

Таҳқиқот дар раванди амалӣ намудани кори 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 мавҷеи шашум атоми фтор доранд ва барои эҷоди воситаҳои доруии нав умедбахш мебошанд (рақами сабти давлатӣ ГР 0116ТJ 00546) ба анҷом расонида 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 ғуногунии пайвастагӣҳое, ки дар байни сохторҳои синтезшуда фаъолияти биологӣи потенциали доранд.

Вазифаҳои таҳқиқот:

1. Гузаронидани докинги молекулярӣи пайвастагӣҳои синтезшаванда бо ферментҳои мақсаднок барои пешгӯӣ кардани ҷойгиршавии онҳо дар марказҳои фаъол, ки ба ташаккули комплекси устувори лиганд-фермент мусоидат мекунанд.
2. Таҳияи усулҳои нав ва такмил додани усулҳои мавҷуда барои синтези сохтори асосии тиадиазолопиримидин, ки пештар ба таври кофӣ омӯхта нашуда буданд, бо мақсади баланд бардоштани самаранокӣ ва такрорпазирии усулҳои ба даст овардани онҳо.
3. Таҳқиқоти ҳамаҷонибаи фаъолияти биологӣи пайвастагӣҳои ҳосилшаванда, ки озмоиши биологӣ ва таҳлили робитаи байни хусусиятҳои сохтории молекулаҳо ва таъсири биологӣи онҳоро дар бар мегирад, бо мақсади муайян кардани арзиши потенциалии фармакологӣи онҳо.
4. Арзёбии самаранокӣи усулҳои пешниҳодшудаи синтез ва таҳлили амиқи натиҷаҳо дар раванди синтез ва таҳқиқи хусусиятҳои биологӣи пайвастҳои тиадиазолопиримидин, ва таҳия намудани тавсияҳо оид ба истифодаи амали пайвастҳои умедбахши аз ҷиҳати экологӣ тоза, бо истифода аз ин сохтор.

Объектҳои таҳқиқот пайвастҳои синтезшавандаи 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин, аз ҷумла пайвастҳои ивазкардашуда бо ғурӯҳи аминӣ ва арилӣ, моделҳои молекулавӣи ферментҳои 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 қонунҳои нави равандҳои синтез, хусусиятҳои сохтори электронӣ ва фаъолияти эҳтимолии биологӣи пайвастагӣҳои нави гетеросиклии нитрогендор асос гузошта шудааст, дар асоси ҳосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-

5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин тахия мегарданд. Дар доираи таҳқиқот ивазкунандаҳои гурӯҳи арилӣ ва аминӣ дар мавқеи дуҷуми гетеросикли мазкур ба ташкили фазой ва қобилияти ингибитории фаъолияти ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ пурра омӯхта шудааст. Қисми муҳими таҳқиқотро моделсозии молекулавӣ (докинг) ташкил медиҳад, ки бо мақсади муайян намудани алоқамандии байни хусусиятҳои сохтории пайвастагиҳои таҳқиқшаванда ва марказҳои фаъоли ферментҳо амалӣ карда мешавад. 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 шуданд, ки аз ҷумла гетеросиклҳои ивазкардаи пайвастагиҳои амин ва ҳам арил мебошанд.
2. Шароити оптималӣ ва самараноки усули синтези 2-ариливазшудаи тиадиазолпиримидинҳо тахия 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 ҳолисии 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 пайваستҳои бадастомада тавассути маҷмӯи усулҳои муосири физикӣ-кимёӣ: масс-спектрометрия, спектроскопияи инфрасурх ва спектрҳои РМР (1H , ^{13}C ва ^{19}F) тасдиқ карда шуд, ки сатҳи баланди эътимод ва тақрирпазирии маълумотро таъмин мекунад.

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

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

Нуктаҳои ба ҷимоя пешниҳодшаванда:

1. Усулҳои самаранок ва таҷрибавӣ асоснокшудаи синтези ҳосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин таҳияшуда, ки ҳосили баланди пайвастагиҳои ҳадафнок ва шароити соддаи ба даст овардари таъмин менамоянд.
2. Вобастагии сохторию фаъолиятӣ (SAR) барои ҳосилаҳои аминӣ ва арилӣ ивазшудаи тиадиазолопиримидин муайян карда шуда, ки таъсири ивазкунадаҳо ба фаъолияти боздорандагӣ нисбати ферментҳои фосфатазаҳои ишқориро инъикос менамоянд.
3. Натиҷаҳои моделсозии молекулавӣ (докинг) барои пайвастагиҳои синтезшуда нишон медиҳад, ки дар марказҳои фаъоли ферментҳои фосфатазаҳои ишқорӣ як қатор ҳамтаъсирии калидӣ ба амал меоранд, ки 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 спектрӣ (PMР-и ^1H ^{13}C , ^{19}F , спектроскопияи ИС), хромато-масс-спектрометрия ва таҳлили унсурӣ (CHNS) барои ҳамаи пайвастҳои мақсаднок ва миёнаравҳои калидӣ тасдиқ мешавад. Ҳолисии пайвастҳо бо усулҳои HPLC /GC- (хроматографияи моеъии иҷроишаш баланд / хроматографияи газӣ) тасдиқ шудааст.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти диссертатсионӣ ба талаботи шиносномаи ихтисоси 02.00.03 – Химиyaи органикӣ мувофиқат намуда, мазмунӣ бандҳои 1, 2, 3, 4, 5 ва 7-ро дар бар мегиранд (б.1. Ҷудокунӣ ва тозакунии пайвастагиҳои нав; б.2,3. Синтез ва омӯзиши пайвастҳои 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 аз муайян кардани мавзӯи илмӣ, мақсад ва вазифаҳо, инчунин гузаронидани ҳамаи маҷмӯи корҳои таҷрибавӣ ва таҳлилӣ мебошад. Муаллиф шахсан усулҳои самараноки синтези ҳосилаҳои 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидинро таҳия ва татбиқ кардааст ва оптимизатсияи шароитҳои реаксияҳоро амалӣ намудааст. Натиҷаҳои таҳқиқот аз ҷониби муаллиф ҷамъбаст ва таҳлил шуда, нашрияҳои илмӣ омода карда шуда ва матни кори диссертатсионӣ таҳия шудааст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Натиҷаҳои асосии таҳқиқоти кори диссертатсионӣ дар якҷанд конфронси байналмилалӣ илмӣ апробатсия шудаанд, ба хусус: Симпозиуми байналмилалӣ дар бораи рушди инноватсионии 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 сунъӣ дар саноат, энергетика, сохтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамӣ кардани иқтисод ва рушди инноватсионии Тоҷикистон», ба эълони солҳои 2025–2030 «Солҳои рушди иқтисодиёти рақамӣ ва инноватсия» (2–3 майи 2025); Конфронси байналмилалӣ илмию-амалӣ «Маълумоти калон ва зехни сунъӣ дар рушди илм, саноат ва ҷомеа» (16–17 октябри 2025).

Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Аз рӯйи натиҷаҳои илмӣ 14 таълифоти илмӣ нашр шудааст, ки 7 адади онҳо дар нашрияҳои 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 нақша, 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, наwgониҳои 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 кардани ҳосилаҳои ин пайвастагиҳо тавассути реаксияҳои элиминиркунӣ ва катализӣ баррасӣ шудаанд. Ба истифодаи реаксияи Сузуки–Мияури барои ҳосил кардани 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидинҳои арилҷойгузор тавачҷуҳи 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 ферменти 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 шароити таҷриба, муайянкунии сохтори пайвастагиҳои синтезшуда ва таҳлили робитаи байни сохтор ва фаъолиятнокии биологӣ онҳо баррасӣ шудаанд. Натиҷаҳо дар асоси ҳадаф ва вазифаҳои таҳқиқот шарҳ дода шудаанд.

БОБИ 3. МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО

Дар боби сеюм натиҷаҳои синтези пайвастагиҳои нави 2-ҷойгузоридашудаи-7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин пешниҳод шудаанд, ки бо истифода аз реаксияҳои даврагардонӣ (сиклизатсия), 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 мебошанд, ки ба оилаи экто-нуклеотидазаҳо тааллуқ доранд. Ин оила аз ферментҳое иборат аст, ки нуклеотидҳоро таҷзия мекунанд 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 мекунанд, ки дар ҷараёни онҳо гурӯҳҳои фосфат аз пайвастагиҳои гуногун хориҷ карда мешаванд. Масалан, онҳо нуклеотидҳоро тавассути гидролиз ба нуклеозидҳо табдил медиҳанд. Гайр 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 пуринаргӣ шуморида шаванд.

Яке аз вазифаҳои муҳими фосфатазаҳои ишқорӣ AP ин иштироки онҳо дар дифференсиатсия ва пухтани адипоситҳо (ҳуҷайраҳои чарбӣ) ва остеобластҳо (ҳуҷайраҳои устухон) мебошад. AP дар бофтаҳои гуногуни адипоситҳо ва преадипоситҳо муайян карда шудаанд ва ҳамчун иштирокчиёни асосии раванди адипогенез шинохта мешаванд. Аз ҷиҳати сохторӣ, AP 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 ҳуҷайраҳои 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 табобати 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 оварда мерасонад. Аз ин рӯ, яке аз роҳҳои мусири 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 табобати ин бемориҳо истифода шаванд.

Реаксияи кросс-пайвастшавии Сузуки, ки ба ифтихори муҳаққиқи ҷопонӣ Акира Сузуки номгузорӣ шудааст, яке аз

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

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

1. Пайвасти оксидшаванда – катализатори палладий ба шакли баландтарини оксидшавӣ мегузарад ва бо органогалогенид вокуниш мекунад.
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 ҷаъл мешавад.

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

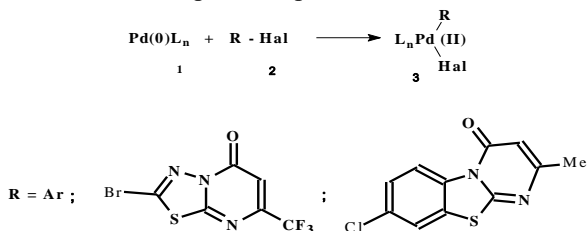
Хусусиятҳои муҳими реаксияи Сузуки–Мияура инҳоянд: селективияти баланд, мувофиқати хуб бо гурӯҳҳои функционалии гуногун, ҳосили баланди маҳсулот ва ҳолиии баланд.

Дар солҳои охир ин реаксия дар химияи органикӣ аҳамияти бузург пайдо кардааст, зеро имкон медиҳад ҳам пайвастагиҳои 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 гомогенӣ, ҳам дар гетерогенӣ ҷаъл бошад, ки ин имкон медиҳад реаксия дар шароити мулоим (масалан, ҳарорати паст ва фишори мӯътадил) гузарад. Дар солҳои охир навъҳои нави пайвастагиҳои борорганикӣ (монанди кислотаҳои борӣ, эфирҳои мураккаби онҳо ва дигар моддаҳои дастрас) ҷорӣ шудаанд, ки реаксияи Сузуки–Мияура боз ҳам дастрас ва қулайтар гардондаанд. Ин пешравиҳо имкони гуногунии васеи молекулаҳо ва ҳосилкунии маҳсулоти гуногун ва мураккабро фароҳам оварда, ин реаксияро ба яке аз муҳимтарин усулҳои синтези муосири органикӣ табдил додаанд. Дар маҷмӯъ, реаксияи кросс-пайвастшавии Сузуки–Мияура то имрӯз яке аз қавитарин ва истифодашавандаи васеи усулҳои синтези органикӣ боқӣ

мемонад, ки ба муҳаққикон имкони сохтани молекулаҳои мураккаб бо хусусиятҳои функционалии хосро медиҳад.

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

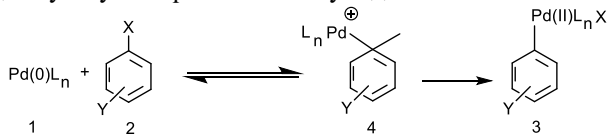
1. **Воридкунии палладий ба пайванди R-X:** Дар марҳилаи аввал органиогалид (R-X, ки дар он R — гурӯҳи органикӣ ва X — галоген, масалан Cl, Br ё I) бо катализатор, ки одатан палладий дар ҳолати окислшавии 0 (Pd(0)) мебошад, пайваст мешавад.
2. **Шикастани пайванди σ:** Муносибат бо палладий боиси шикастани пайванди σ байни карбон (R) ва галоген (X) мешавад. Ин боиси ташаққули комплекси миёнарав мегардад, ки дар он палладий бо атоми галоген пайваст мешавад ва кандани банди карбон-галогенро осон мекунад.
3. **Ташаққули ду пайванди нави σ:** Дар натиҷаи шикаст ду банди нави σ ташкил меёбад, яке байни палладий ва атоми карбон ва дигаре байни палладий ва атоми галоген. Ин раванд ба ташаққули комплекси палладий бо органиогалид оварда, асоси синтези минбаъдаи банди нави карбон-карбон мешавад.



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

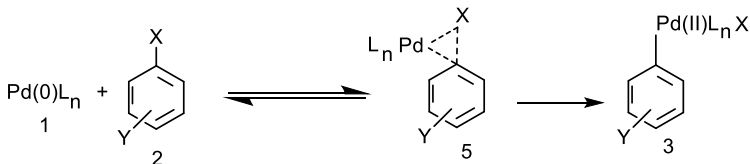
Ин раванд бо номи пайвастшавии оксидшаванда номгузорӣ шудааст, зеро сатҳи оксидшавии металл аз ҷониби мавқеи 2 зиёд мешавад. Ин бо афзоиши рақами координатсионӣ ҳамроҳӣ мекунад, ки дар он зарраҳои нави координатсияшуда дар конфигуратсияи сис ҷойгир мешаванд. Ҳамин тавр, барои иҷро шудани пайвастшавӣ, 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 метали 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 мукоиса шавад, ки дар он металл ҳамчун нуклеофил амал мекунад.



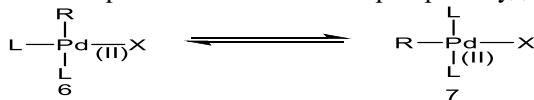
Нақшаи 2. Механизми пайвастшавии оксидшаванда S_nAr

Муайян карда шудааст, ки маълумотҳое, ки аз якчанд таҳқиқотҳои интиҳобшуда ҷамъоварӣ шудаанд, ин механизро тасдиқ мекунанд. Дар ҳамин ҳолат, кандани банди арилгалогенидӣ бо ташаккули карбанион дар банди миёнарави 4, ба ақидаи мутахассисон, марҳилаи муайянкунандаи суръати реаксия мебошад. Ин бо фаъолияти реактиви арилгалогенидҳо дар окислотӣ пайвастшавӣ мувофиқ аст, ки дар он фаъолияти реактивӣ хангоми афзоиши қуввати банди R–X кам мешавад. Муайян шудааст, ки суръати пайвастшавӣ бо иштироки гурӯҳҳои электроноаксепторӣ дар ҳалқаи ароматикӣ хеле зиёд мешавад, ки ин хусусияти ҳосил 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 ҳамохангшуда мегузарад.



Нақшаи 3. Механизми ҳамохангшудаи 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 конфигурацсияи 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 конфигурацсияи cis мебошад (Нақшаи 4). Мутмаин аст, ки изомеризатсияи он ба изомери транс зуд мегузарад.



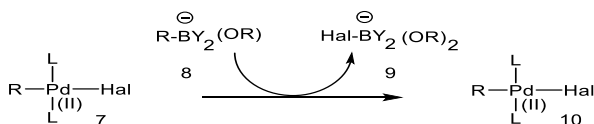
Нақшаи 4. Изомеризатсияи оксидшавии аддукт аз геометрияи cis ба геометрияи транс

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

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

Дар таҳқиқоти назариявӣ нишон дода шуд, ки механизми аввал дорои монеаи энергетикӣ баланд аст, бинобар марҳилаи гузариши квазитетраэдрӣ номусоид ташаккул меёбад. Механизми дуюм дорои монеаи энергетикӣ хеле пасттар буд ва бештар афзалиятнок аст. Механизми сеюм низ профили энергетикӣ ҳамвор нишон дод, ки ташаккули интермедиати панҷ-координатӣ мумкин аст, вале таҳқиқоти ҳисобӣ устувории ин миёнаравҳоро тасдиқ накарданд. Маълумоти эксперименталӣ механизми дуюмро ҳамчун эҳтимолияти бештар дастгирӣ мекунад, ҳарчанд натиҷаҳои кинетикӣ аз ташаккули димерҳо дар муҳити реаксия ва таъсири ҳалқунандагонӣ координатсионӣ мураккаб шудаанд. Ҳангоме ки трансизомеризатсия анъанан ҳамчун шартӣ зарурӣ барои гузариши металл ҳисобида мешавад, таҳқиқоти ҳисобӣ нишон доданд, ки гузариши металл метавонад бо ибтидои сис-изомер низ самаранок гузарад.

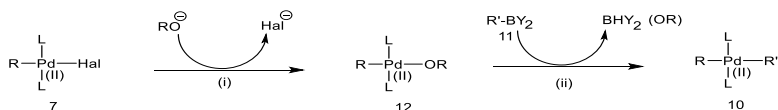
Гузариши металлӣ - ин раванDEST, ки дар он пайвастагиҳои металлорганикӣ бо аддукти оксидшаванда, ки дар марҳилаи қаблӣ ташаккул ёфтааст, реаксия мегузарад, ки ба гузаронидани гурӯҳи дуоми органикӣ ба комплекси палладий оварда мерасонад. Гузариши металлӣ ҳамчун марҳилаи марказӣ дар реаксияи кросс- пайвастшавии Сузуки ҳисобида мешавад. Мувофиқи модели ибтидоии сикли катализаторӣ, ин раванд пайвастшавӣ байни «фаёлшудаи» 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 фиристондани электрон) - ро зиёд мекунад. Яъне, бар хилофи модели қаблӣ, варианти алтернативии даври каталитикӣ ивазшавии иони галогенид дар окислоти аддукт 7 бо асос (RO^-) ҳамчун марҳилаи пеш аз гузариши металиро дарбар мегирад.

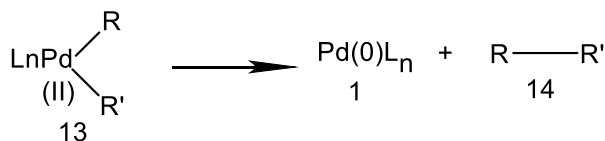
Пас аз ивазшавӣ гурӯҳи арил аз субстрати нейтралӣ арилбор 11 ба комплекси (оксо) палладий (II) 12 мегузарад. Дар ин ҳолат, асос ба ташаккули комплекси (оксо) палладий (II) 12 кӯмак мекунад, на ба ташаккули иони борат-чаҳорумӣ 8 мерасонад. Ин комплексҳои (оксо)палладий (II) нисбат ба комплекси галогенидии арилпалладий (II) қавитар ҳисобида мешаванд, зеро поляризатсияи пайвасти $\text{Pd}-\text{O}$ маркази палладийро бештар электрофилӣ месозад. Нақшаи 6.



Нақшаи 6. Реаксияи гузариши металлӣ

Масерас бо гурӯҳи корӣ 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.

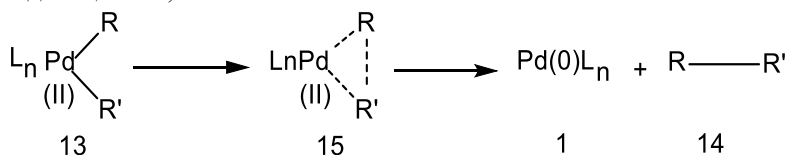
Баркароршавии элиминиронӣ ё ба ибораи содда, барҳамдиҳии редуктивӣ, як раванд мономолекулӣ мебошад, ки дар он палладий (II) ба палладий (0) бармегардад, ҳамзамон маҳсулоти биарилий аз комплекс ҷудо мешавад. Нақшаи 7.



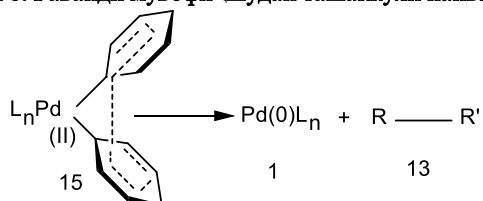
Нақшаи 7. Изомеризатсияи транс-изомер ба сис-изомер

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

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. Нақшаи 8, 9.

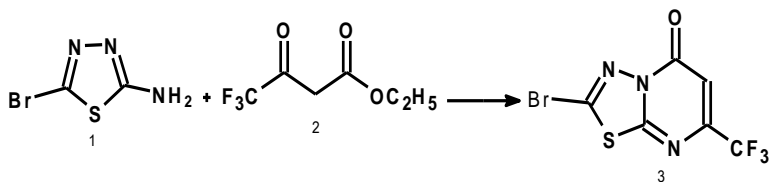


Нақшаи 8. Раванди мувофиқшудаи ташаккули пайвасти C-C



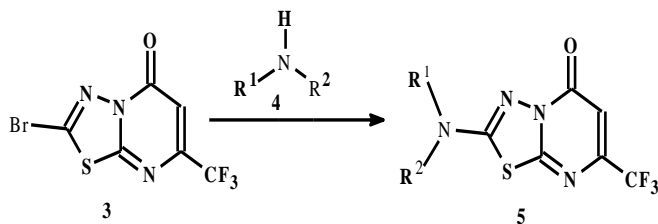
Нақшаи 9. π-арбиталҳо дар барқароршавии элиминиронӣ

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



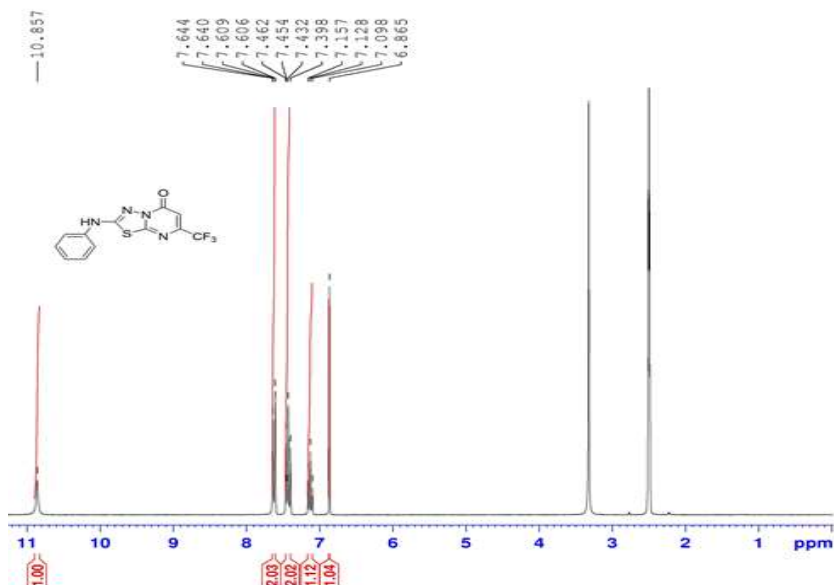
Нақшаи 10. Реаксияи циклоконденсатсия байни пайвастагҳои 1 ва 2

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

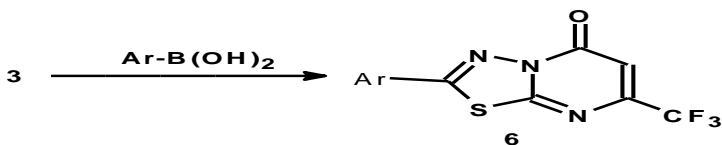


Чадвали 11. Ҳосил кардани пайвастагӣ 5 аз пайвастагҳои 3 ва 4

Шартҳо: амин (2 эквивалент), MeOH (метанол, ҳамчун ҳалкунанда), ҳарорат 20 °C, 5 соат. Ҳосилнокии моддаи 3: a) R¹=H, R²=C₆H₅ (91%); b) R₁=H, R₂=4-FC₆H₄ (90%); c) R¹=H, R²=3-MeOC₆H₄ (60%); d) R¹=H, R²=4-EtOC₆H₄ (91%); e) R¹=H, R²=4-*i*PrC₆H₄ (87%); f) R¹=H, R²=4-H₂NC₆H₄ (65%); g) R¹=H, R²=аллил (75%); h) R¹=H, R²=*n*Pr (30%); i) R¹=H, R²=*n*Bu (66%); j) R¹=H, R²=*n*Pent (72%); k) R¹=H, R²=(Me)₂NCH₂CH₂ (45%); l) R¹=Me, R²=NH₂ (51%); m) R¹=*n*Bu, R²=*n*Bu (67%); n) R¹=Me, R²=C₆H₅ (50%) Реаксияи нуклеофилии ароматикӣ бо истифодаи 2 эквиваленти амин дар метанол (MeOH) ҳамчун ҳалкунанда, истифода карда шуд. Раванд 5 соат дар ҳарорати 20 °C идома ёфт. Ҳосилнокии моддаҳои (5) вобаста ба сохтори амин тағйир меёфт. **5a**: R₁ = H, R₂ = C₆H₅ (91%), **5b**: R₁ = H, R₂ = 4-FC₆H₄ (91%), **5c**: R₁ = H, R₂ = 3-MeOC₆H₄ (92%), **5d**: R₁ = H, R₂ = 4-EtOC₆H₄ (90%), **5e**: R₁ = H, R₂ = 4-*i*PrC₆H₄ (87%), **5f**: R₁ = H, R₂ = 4-H₂NC₆H₄ (66%), **5g**: R₁ = H, R₂ = аллил (75%), **5h**: R₁ = H, R₂ = *n*Pr (56%), **5i**: R₁ = H, R₂ = *n*Bu (65%), **5j**: R₁ = H, R₂ = *n*Pent (72%), **5k**: R₁ = H, R₂ = (Me)₂NCH₂CH₂ (45%), **5l**: R₁ = Me, R₂ = NH₂ (51%), **5m**: R₁ = *n*Bu, R₂ = *n*Bu (67%), **5n**: R₁ = Me, R₂ = C₆H₅ (50%). Реаксияҳо бо анилинҳо (5a-f) ҳосилнокии баландро нишон медиҳанд (60–91%), ки нишондиҳандаи реактивии баландашон мебошад. Истифодаи алкиламинҳо (5h-j) ба кам шудани ҳосилнокӣ меорад, вале бо зиёд шудани дарозии занҷири карбон (аз *n*Pr то *n*Pent) ҳосилнокӣ зиёдтар мешавад (аз 30% то 72%). Дар ҳолати аминҳои N-ивазшаванда (5k-n) ҳосилнокӣ миёна аст, ки (45–67%), -ро ташкил медиҳад, ки ин ба маҳдудияти стереохимиявӣ 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 пайвастагии 3 самаранок функционализатсия карда шавад, махсусан бо аминҳои ароматикӣ, ки ин равишро барои синтези спектри васеи ҳосилаҳои ваъдабахш мекунад. Сохторҳои ҳамаи пайвастагиҳои синтезшуда бо истифодаи маълумоти ЯМР ¹H, ¹³C ва спектроскопияи ИС тасдиқ карда шуданд. Хусусан, барои пайвастагии 5a (R₁ = H, R₂ = C₆H₅) спектри ЯМР ¹H дар CD₃SOCD₃ (диметилсульфоксид-d₆) сабт карда шуд ва сигналҳои зерин мушоҳида гардиданд (δ, м.д., Гц): 10.85 (с, 1H, NH) - сигнали протони гурӯҳи амин, ки мавҷудияти пайвасти гидрогениро нишон медиҳад; 7.64 (дд, 3J = 8.75 Гц, 4J = 1.12 Гц, 2H, CH_{Ar}) — сигналҳои протонҳои ароматикӣ, хос барои ҳалқаи бензолии ивазшаванда; 7.44 (т, 3J = 7.81 Гц, 2H, CH_{Ar}) — сигналҳои иловагии протонҳои ароматикӣ; 7.12 (т, 3J = 7.36 Гц, 1H, CH_{Ar}) — сигнали протон дар мавқеи параи ҳалқаи бензол; 6.86 (с, 1H, CH_{Het-Ar}) — сигнали протони фрагменти гетеросиклӣ, ки бо ҳалқаи ароматикӣ пайваст аст.



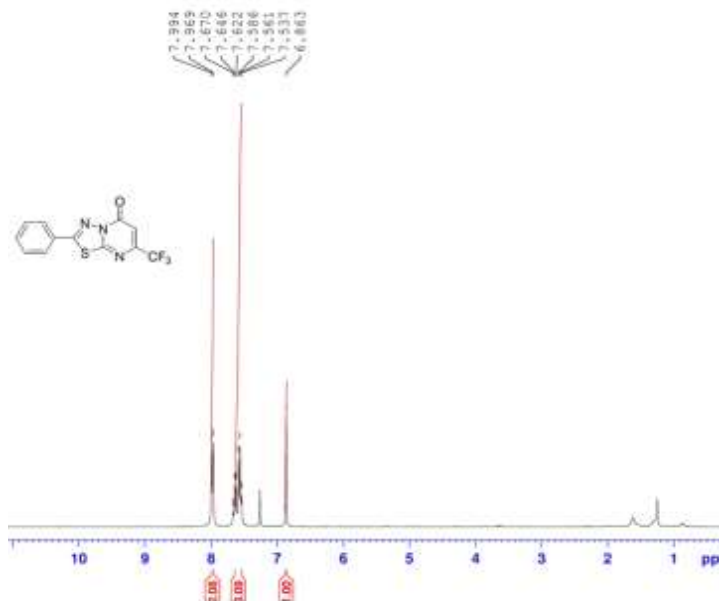
Расми 1. Спектри резонанси магнитии протон (ЯМР ^1H) барои 2-фенилламино-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (5a) дар диметилсульфоксиди дейтериятсияшуда (CD_3SOCD_3)



Накшаи 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 (халкунанда), 100°C , 16 соат. Ҳосилнокии 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%); ҳ) $3\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (65%); и) $2\text{-MeOC}_6\text{H}_4$ (45%); ж) $3,5\text{-(MeO)}_2\text{C}_6\text{H}_3$ (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%); қ) $4\text{-F}_3\text{COC}_6\text{H}_4$ (60%); р) $3\text{-NCC}_6\text{H}_4$ (55%); с) $3\text{-N}_2\text{OC}_6\text{H}_4$ (65%); т) $3\text{-H}_5\text{C}_6\text{H}_4$ (70%). Қобилияти реаксионӣ маҳдудиятҳои стерикӣ дошт, ки боиси паст шудани ҳосилнокии ҳангоми истифодаи кислотаҳои арилборон бо ивазкунии дар мавқеи 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 функсионализатсияи пайвастагии 3 махсусан дар

ҳолати кислотаҳои арилборон бо ивазкунандагони электрондонорӣ ба ҳисоб меравад. Барои муайянкунии сохтории ҳамаи пайвастагиҳои синтезшудаи силсилаи 6 аз маҷмӯи усулҳои спектроскопӣ, аз ҷумла резонанси ядроӣ магнитӣ (РЯМ) оид ба протонҳо (^1H) ва карбонҳо (^{13}C), ҳамчунин спектроскопияи инфрасурх (ИС) истифода шуда буд. Ин усулҳо имкон медиҳанд, ки сохторҳои маҳсулот ба таври муфасссал таҳлил ва дурустии онҳо тасдиқ карда мешавад. Дар спектри ЯМР ^1H -и пайвастагии ба, ки дар CDCl_3 сабт шудааст (δ , м.д., Гц, Расми 4), сигналҳои хоси протонҳои системаи ароматик ва гетероароматик мушоҳида шуданд: 107.8 (к, $^3J = 3.06$ Гц, $\text{CH}_{\text{нет-ар}}$), 120.4 (к, $^1J = 275.11$ Гц, CF_3), 127.8, 128.04, 129.7 ($\text{CH}_{\text{Ар}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 152.1 (к, $^2J = 36.30$ Гц, $\text{C}-\text{CF}_3$), 156.17, 160.83, 163.41 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 7.98 (д, $^3J = 7.85$ Гц, 2Н, $\text{CH}_{\text{Ар}}$), 7.53–7.67 (м, 3Н, $\text{CH}_{\text{Ар}}$), 6.86 (с, 1Н, $\text{CH}_{\text{нет-ар}}$). Дар спектри ЯМР ^{13}C (CDCl_3) пайвастагии ба сигналҳои углеродҳои фрагментҳои ароматӣ ва гетероароматикӣ муайян шуданд: 107.79 ($\text{CH}_{\text{нет-ар}}$), 120.41 (CF_3), 127.91, 128.04, 129.75 ($\text{CH}_{\text{Ар}}$), 130.69 ($\text{C}_{\text{Ар}}$), 151.10 ($\text{C}-\text{CF}_3$), 156.17, 160.84, 163.42 ($\text{C}_{\text{Ар}}$). Маълумоти спектроскопӣ ба сохтори пешбинишудаи пайвастагии ба пурра мувофиқ буда, дурустии онро тасдиқ мекунад, ки бо маълумоти адабиётӣ оид ба системаҳои химиявии шабех мувофиқ аст.

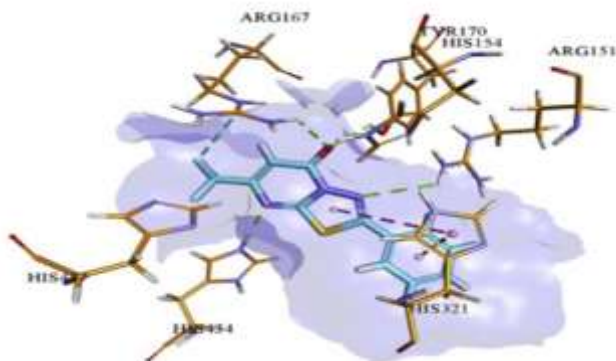


Расми. 2. Спектри ЯМР ^1H -и 2-фенил-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин (ба) дар CDCl_3

Нишон дода шудааст, ки моддаҳои нави синтезшуда ҳамчун ингибиторҳои самаранок, бенуксон барои ҳар ду изоферменти фосфатазаи ишқорӣ (AP) амал мекунанд. Моддаҳои тиадиазолпиримидиндор бо ғуруҳи арилӣ нисбат ба 2-аминотиадиазолпиримидинҳо фаъолияти боздорандагӣ (ингибиторӣ) бештар нишон медиҳанд. Натиҷаи докинги молекулярӣ имконияти ҳамкории моддаҳои таҳқиқшуда бо боқимондаи аминокислотаҳои калидиро тасдиқ мекунад.

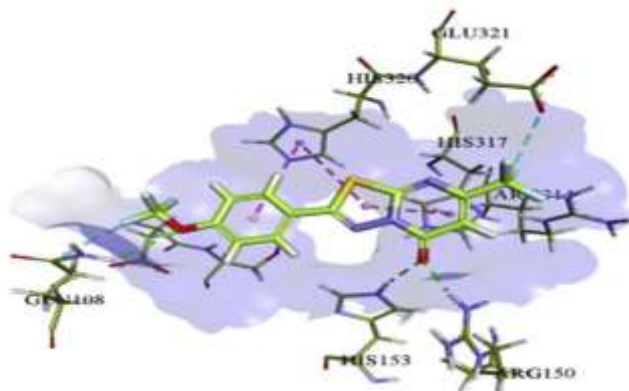
Моделсозии молекулавии ҳамкории деривативҳо бо марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи ишқорӣ дар одам (h-TNAP ва h-IAP)

Моделсозии докинги молекулавии барои таҳлили ҷойгиршавии афзалиятноки пайвастагиҳои фаъол дар марказҳои фаъоли изоферментҳои фосфатазаи инсон (h-TNAP) фосфатазаи ишқории рӯда (h-IAP) анҷом дода шуд. Дар (расми 3) модели эҳтимолии пайвастагии ба бо боқимондаи аминокислотаҳои маркази фаъолии фермент h-TNAP нишон дода шудааст. Натиҷаҳои моделсозӣ нишон медиҳанд, ки ҳафт банди байнимолекулавӣ ба вучуд меояд, аз ҷумла чор банди гидрогенӣ (хатҳои нуқтагини сабз) ва се банди π - π (хатҳои нуқтагини гулобӣ). Ғуруҳи 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 бандҳои гидрогенӣ месозанд. Ин алоқамандии ғуногуни функционалӣ бо аминокислотҳои калидии маркази фаъолии h-TNAP эҳтимолан сабаби фаъолияти ингибиркунандаи қавии он мебошад. Таҳлилҳои докинг бо пайвастагии бқ ва модели маркази фаъоли h-IAP (расми 4) нишон доданд, ки се пайвасти гидрогенӣ ва чор банди π - π бо боқимондаҳои аминокислотаҳои калидӣ ба вучуд меояд. Бандҳои π - π байни ҳалқаҳои ароматикӣ фенилӣ, пиримидинӣ ва тиадиазолии бқ ва боқимондаҳои His320 ва His317 мушоҳида карда мешаванд. Ғуруҳи 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 пайвастагии бқ ба маркази фаъолии h-IAP хеле мувофиқ аст, ки эҳтимолан сабаби фаъолияти баланд ва селективии боздоранда мебошад. Ин ҳамбастагӣҳо, ҳамзамон бо липофилии афзуда, ки аз ғуруҳи трифторметокси манша мегирад, фаҳмиши селективӣ ва фаъолияти боздорандаи баландро барои h-IAP шарҳ медиҳанд. Далелҳои ба даст оварда аҳамияти бандҳои 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 пайвастагӣҳо ва таҳияи ингибиторҳои самаранок ва селективии фосфатазаҳои ишқорӣ истифода бурда шаванд.



Расми 3. Модели пайвастигии ба (кабӯд) дар маркази фаъоли ферменти h-TNAP (тиллоӣ). Пайвастиҳои гидрогенӣ бо хатҳои пунктираи сабз, ва пайвастиҳои π - π бо хатҳои пунктираи гулобӣ нишон дода шудаанд

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



Расми 4. Модели пайвастигии ба (сабзи равшан) дар маркази фаъоли ферменти h-IAP (ранги зайтунӣ). Бандҳои гидрогенӣ бо хатҳои пунктираи сабз, ва бандҳои π - π бо хатҳои пунктирии гулобӣ нишон дода шудаанд

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

Инчунин, фрагменти ароматии пайвастагии бҷ бо таъсири банди π - π бо бақимондаи HIS153 иштирок мекунанд, ки ин ба тақвияти басташавии гидрофобӣ ва устувории иловагии комплекси фермент-лиганда мусоидат менамояд. Чунин мутақобилӣ нақши муҳим бозида, лигандаро дар конформатсияи оптималӣ нигоҳ медорад ва аз ҷойивазкунии он аз маркази фаъол ҷилавгирӣ мекунанд. Таҳлили бандҳои байнимолекулавӣ нишон медиҳад, ки маҷмӯи бандҳои гидрогенӣ, π - π ва электростатикӣ конфигуратсияи энергетикӣ мусоиди комплексро ба вучуд 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 пайвастшавӣ дошта, эҳтимолии боздошти фаъолияти каталитикӣ онро тавассути маҳдуд кардани дастрасии субстрат ба самти фаъол доро мебошад.

Ҳамин тавр, натиҷаҳои моделсозии молекулавӣ на танҳо комплементарии сохтории 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 бехбудии хусусиятҳои фармакологӣ ва интихобияти амал гардад.

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

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

Идомаи ҷадвали 1			
15	6e	0,52±0,08	0,46±0,05
16	6f	0,54±0,11	1,75±0,14
17	6g	0,28±0,02	0,48±0,02
18	6i	3,48±0,25	>100
19	6g	1,15±0,16	0,76±0,12
20	6l	0,93±0,12	0,79±0,15
21	6m	4,52±0,91	>100
22	6n	>100	>100
23	6o	1,39±0,1	0,74±0,09
24	6p	0,52±0,08	0,68±0,03
25	6q	>100	0,24±0,02
26	6r	0,56±0,04	1,12±0,26
27	6s	0,62±0,02	0,48±0,04
28	6t	1,12±0,25	1,67±0,25
Левамизол		19,2±0,1	-
L-Фенилаланин		-	80,02±1,1
<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 ҳалкаи фенил ва мавқеи он ба фаъолияти ингибитории пайвастагиҳо таъсири назаррас мерасонад. Дар пайвастагии фтордор бо чойгиршавии орто бп фаъолияти ингибиторӣ нисбат ба h-TNAP ва h-IAP пурра мушоҳида нашудааст, ки ин метавонад бо монеаи стерикӣ дар маркази фаъол алоқаманд бошад. Дар айни замон, мета-пайвастагии бо маҳдудияти назаррас дар ҳарду изофермент нишон дод, ва муқоисаи он бо бр таъсири чойгиршавии фазои гурӯҳҳои ивазкунанда равшан намуддор мегардад.

Хусусан пайвастагии бq, ки дорои гурӯҳи пара-трифторметоксигурӯҳ мебошад, қайд карда шуд, ки интиҳобпазиро нисбат ба h-IAP нишон дода, эҳтимолан ба далели якҷояшавии мӯсоиди хусусиятҳои липофилӣ ва таъсирҳои электронӣ, ки ба устувории лиганда дар маркази каталитикӣ ва самаранокии ингибиториро мӯсоидат мекунанд. Пайвастагиҳо бо гурӯҳҳои нитро ва сиан (6r–6t) низ ҳосияти ингибиториро нишон доданд, вале самаранокии онҳо нисбат ба бq 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-арилҷойивазкунандаҳо ҳосилаҳои 7-(сефторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазола[3,2-a] пиримидинҳо метавонанд ҳамчун заминаи перспективӣ барои ингибиторҳои интиҳобии фосфатазаҳои ишқорӣ баррасӣ шаванд.

ХУЛОСАХО

1. Муайян карда шуд, ки 2-бromo-7-(трифторметил)-5H-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин пайвастагии ибтидоии бисёрҷониба барои аксуламалҳои ивазкунии ароматии нуклеофилӣ (S_NAr) ва рексияи пайвасткунии Сузуки-Мияура мебошад, ки потенциали васеи онро барои функсионализатсияи минбаъда тасдиқ мекунад [4-A, 3-A, 5-A, 7-A, 10-A].

2. Ҳосилаҳои синтезшудаи дар мавқеи 2-ивазшуда бо ӯстуворӣ 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 пайвастагиҳои 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 амалӣ беҳсозии минбаъдаи сохтори молекулавиро талаб мекунад [4-A, 6-A, 12-A, 14-A].

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

5. Моделсозии молекулавӣ имкон медиҳад, ки боқимондаҳои аминокислотаҳо ферментҳое, ки дар таъсири мутақобила бо ингибиторҳо иштирок мекунанд, муайян карда мешаванд, ки фаҳмиши механизми пайвастшавиро таъмин мекунад ва барои тарҳрезии оқилонаи пайвастагиҳои 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-тиадиазоло[3,2-a]пиримидин фаъолияти ингибиториро нисбат ба изоформаҳои фосфатазаи ишқорӣ (h-TNAP ва h-IAP) нишон медиҳанд. Ин пайвастагиҳо метавонанд ҳамчун асос барои таҳияи ингибиторҳои нави эҳтимолии ферментҳо хизмат кунанд, хусусан фаъолияти баланди онҳо дар диапазони микромолярӣ нишон медиҳанд. Натиҷахоро метавон дар марҳилаҳои аввали кашфи номзадҳои доруворӣ барои табobati бемориҳои марбут ба фаъолияти патологияи TNAP истифода бурд.

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

шавад. Тағйироти пешгӯишаванда дар ивазкунандагон дар мавқеъҳои калидӣ ба беҳтар шудани профили биологӣ молекулаҳо ва коҳиш додани захролудшавии эҳтимолӣ мусоидат мекунанд.

3. Имконияти истифодаи пайвастагӣҳо 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, санҷида мешаванд.

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

5. Татбиқи равандҳои синтетикӣ таҳияшуда дар синтези органики ва фармокологӣ. Усулҳои нави синтезе, ки дар ин рисола таҳия шудаанд метавонанд барои тайёр кардани доираи васеи пайвастагӣҳои функционалии гетеросиклӣ истифода бурда шаванд. Ин равандҳо дар синтези органикӣ, аз ҷумла барои таҳияи маҷмӯи пайвастагӣҳои нави гетеросиклӣ дар дохили барномаҳои скрининги баландмаҳсулбарои молекулаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол, таҷрибашаванда мебошанд.

6. Таҳияи замина барои рушди пайвастагӣҳои биологӣ фаъоли ватанӣ. Ин таҳқиқот метавонад қисми стратегияи 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, таҳқиқотӣ ва амалӣ дар доираи барномаҳои илмӣ ва дар тайёр кардани мутахассисон дар соҳаи илми химияи органикӣ ва доруворӣ истифода бурд.

I. Мақолаҳо, ки дар маҷаллаҳои тавсияшудаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудаанд
[1-A] Мамадшоева С.С. Дар бораи фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин / Халикова М.Ҷ., Мамадшоева С.С., Наймов 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-A] Мамадшоева С.С. Синтез ва ҳосиятҳои боздорандаи 8-ивазшудаи-3-фтор-2-метил-бензо[4,5]1,3-тиазоло[3,2-а]пиримидинҳо / Амрохонов А. С., Мамадшоева С. С., Чаъфарӣ Б., Халикова М.Ҷ., Саидов А. А., Раҳимов И. Ф., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Илм ва инноватсия - 2022. С. 116–128.

[3-A] 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). Нашри Донишгоҳи давлатии омӯзгорӣи Тоҷикистон ба номи С. Айни – 2021. № 3-4 (11-12). С. 292–300.

[4-A] Мамадшоева С.С. Фосфатазаҳои ишқорӣ сафедаҳои имунӣи ғайрианғанаӣ 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-A] 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 (ENTPDase 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-A] 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., Халикова М.Ч., Саидов А. А., Самихов Ш. Р., Раҳимов И. Ф., Лангер П., Сафаров С. Ш // Паёми Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Силсилаи илмҳои табиӣ - 2020. № 2. С. 177–186.

[7-A] 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., Халикова М.Ч., Наимов И. З., Самихов Ш. Р., Лангер П., Сафаров С. Ш // Паёми Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Силсилаи илмҳои табиӣ – 2020. № 4. С. 242–252.

II. Рӯйхати мақолаҳо дар маҷмӯаҳои конфронси байналмилалӣ

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

[9-A] Мамадшоева С.С. Синтез, пайвасткунии молекулавӣ ва омӯзиши фаъолияти биологӣи 2-арилизатсияшудаи 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 байналмилалӣ илмӣ-амалӣ "Маълумоти калон ва зехни сунӣ 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 шароити реаксия ба самаранокии пайвастшавии салибии

Сузуки-Мияура дар синтези ҳосилаҳои 2-Бромо-7-(трифторметил)-5Н-[1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин / Мамадшоева С.С., Холиқова С., Сафаров С.Ш. // Маҷмӯаи мақолаҳои конфронси байналмилалӣ илмӣ-амалӣ «Нақши зехни сунъӣ дар саноат, энергетика, сохтмон, нақлиёт, тиб, кишоварзӣ, рақамикунӣ иқтисодиёт ва рушди инноватсионӣ Тоҷикистон», бахшида ба эълони солҳои 2025–2030 ҳамчун «Солҳои иқтисоди рақамӣ ва рушди инноватсия» (2–3 майи соли 2025), сах. 138–142.

[11-А] 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 пайвастишавӣ салибии Сузуки-Мияура, ки бо палладий катализ карда мешавад / Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Бехзод Д., Халикова 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 татбиқи онҳо», бахшида ба 80-солагии хотираи доктори илмҳои химия, ўзби вобастаи Академияи миллии илмҳои Федератсияи Русия, профессор Бурӣ Ҳақимович Кимсанов (10 ноябри соли 2021). С. 91–97.

[12-А] Мамадшоева С.С. Омодасозӣ ва ҳосиятҳои ингибитории ҳосилаҳои нави 2-бром-7-(трифторметил)-5Н-5-оксо-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин ҳамчун ингибиторҳои эҳтимолии Н-TNAP, Н-IAP / Мамадшоева С.С., Ҷаъфарӣ Б., Халикова 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 олимон дар рушди илм, инноватсия ва технология" - 2021. Саҳ. 163-170.

[13-А] Мамадшоева С.С. Реаксияи Сузуки-Мияура, ки бо катализҳои палладий барои баъзе гетеросиклҳои дорои S- ва N катализ карда шудааст / Амроҳонов А.С., Мамадшоева С.С., Холов М.Ш., Бехзод Д., Халикова 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 татбиқи онҳо», бахшида ба хотираи профессор Саодат Муҳаммедовна Баситова, 80-солагии таваллудаш ва 60-солагии фаъолияти таълимӣ ва тадқиқотӣ доктори илмҳои химия, профессор Онаджон Азизқуловна Азизқуловна. (30-31 марти соли 2022). С. 247–251.

[14-А] 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.Ч., Лангер П., Сафаров С.Ш. // Симпозиуми байналмиллалӣ оид ба рушди инноватсионӣ илм. 2020. Саҳ. 209-211.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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

АННОТАЦИЯ

на автореферат диссертации Мамадшозода Сакины Саломатшо «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (АР)», 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. Впервые 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.

ФИШУРДА

оид ба рисолаи илми Мамадшозода Сакина Саломатшо дар мавзӯи «Синтези ҳосилҳои табиёӣ-синтетикӣ 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 илми номзоди илми химия аз руи ихтисоси 02.00.03 - Химияи органикӣ

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

Калидвожаҳо: пайваستҳои гетеросикликӣ, тиадиазолпиримидинҳо, 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 табиёӣ-синтетикӣ трифторметилпиримидин.

Усулҳои таҳқиқот: Синтези ҳосилаҳои нави тиадиазолпиримидинро бо истифода аз реаксияҳои Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилиро дар бар мегирад. Сохтору ҳолиси пайвастҳо 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 табиёӣ-синтетикӣ 2-бром-7-(сефторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазол[3,2-а]пиримидин анҷом дода шуда ва усулҳои самарабори функционализатсияи ядрои он бо истифода аз реаксияҳои Сузуки-Мияура ва ивазкунии нуклеофилӣ тарҳрезӣ шуданд. Нахустин бор барои ин гурӯҳи пайвастҳо қонунҳои «сохтор-ҳосият» муқаррар карда шуда, пайвастҳои умедбахш бо фаъолияти ингибиторӣ нисбати фосфатазаҳои қавӣ муайян шудаанд ва имконияти асосии истифодаи онҳо ҳамчун объектҳо барои таҳқиқоти фармакологӣ нишон дода шуд.

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

Соҳаи татбиқ: Натиҷаҳои кор метавонанд дар соҳаи фарматсвӣ барои тарҳрезии доруҳои нав, дар раванди таълимии ихтисосҳои кимиё ва фарматсвӣ, 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.

