

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«РОССИЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. А.Н. КОСЫГИНА  
(ТЕХНОЛОГИИ. ДИЗАЙН. ИСКУССТВО)»**

Адрес: 117997, г. Москва, Садовническая ул., д. 33, стр. 1, тел. +7 (495) 811-01-01

**О РЕЗУЛЬТАТАХ ПУБЛИЧНОЙ ЗАЩИТЫ ДИССЕРТАЦИИ**

**Пановой Валерии Анатольевны**

**на тему: «Синтез замещенных пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов –  
потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы» на соискание ученой степени  
кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия,  
(химические науки)**

**РЕШЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.2.368.01**

созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский государственный университет им.  
А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)»

от 14 марта 2024 г. протокол № 4

Диссертационный совет 24.2.368.01 пришел к выводу о том, что диссертация  
«Синтез замещенных пиразоло[1,5-а]хиноксалин-4-онов – потенциальных ингибиторов  
моноаминоксидазы» представляет собой законченную научно-квалификационную работу,  
которая соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых  
степеней, и по результатам тайного голосования принял решение присудить **Пановой  
Валерии Анатольевне** ученую степень **кандидата химических наук** по специальности  
1.4.3. Органическая химия, (химические науки).

На заседании диссертационного совета присутствовали следующие члены совета:

|  |                              |        |
|--|------------------------------|--------|
| 1. Кобраков К.И. (председатель совета)   | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 2. Ковальчукова О.В. (зам. председателя) | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 3. Кильдеева Н.Р. (зам. председателя)    | доктор химических наук       | 2.6.11 |
| 4. Кузнецов Д.Н. (ученый секретарь)      | кандидат химических наук     | 1.4.3  |
| 5. Аكوпова Т.А.                          | доктор химических наук       | 2.6.11 |
| 6. Бокова Е.С.                           | доктор технических наук      | 2.6.11 |
| 7. Василенко И.А.                        | доктор медицинских наук      | 2.6.11 |
| 8. Гусейнов Ф.И.                         | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 9. Кардаш М.М.                           | доктор технических наук      | 2.6.11 |
| 10. Карлов С.С.                          | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 11. Кирш И.А.                            | доктор химических наук       | 2.6.11 |
| 12. Корсаков М.К.                        | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 13. Макаров В.А.                         | доктор фармацевтических наук | 1.4.3  |
| 14. Редина Л.В.                          | доктор технических наук      | 2.6.11 |
| 15. Старосотников А.М.                   | доктор химических наук       | 1.4.3  |
| 16. Третьякова А.Е.                      | доктор технических наук      | 2.6.11 |
| 17. Черноусова Н.В.                      | кандидат технических наук    | 2.6.11 |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА

24.2.368.01, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.

аттестационное дело № \_\_\_\_\_  
решение диссертационного совета от «14» марта 2024 г., протокол № 4

О присуждении Пановой Валерии Анатольевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Синтез замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов – потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы» в виде рукописи по специальности 1.4.3. Органическая химия, химические науки, принята к защите «21» декабря 2023 года, протокол № 20, диссертационным советом 24.2.368.01, созданным на базе ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33, стр. 1, приказ о создании диссертационного совета от 24 октября 2022 г. № 1335/нк).

Соискатель Панова Валерия Анатольевна, 20 ноября 1992 года рождения. В 2017 году соискатель окончила ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации по направлению подготовки 44.04.01 «Педагогическое образование» с присвоением квалификации магистр.

В 2022 году соискатель освоила программу подготовки научно-педагогических кадров в заочной аспирантуре ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки (направленность «Органическая химия»), с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

В настоящее время работает в должности младшего научного сотрудника в ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре химии, теории и методики преподавания химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации и на кафедре органической химии ФГБОУ ВО «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент Корсаков Михаил Константинович, гражданин РФ, работает в должности доцента кафедры химии, теории и методики преподавания химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского» Министерства просвещения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук, доцент Балакин Константин Валерьевич, гражданин РФ, работает в должности ведущего научного сотрудника лаборатории медицинского оборудования в области *in vitro* диагностики ФГАОУ ВО «Московский физико-

технический институт (национальный исследовательский университет)» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации;

кандидат химических наук, доцент Лалаев Борис Юрьевич, гражданин РФ, работает в должности заведующего кафедрой химической технологии лекарственных веществ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)» (г. Санкт-Петербург), в своем *положительном* заключении, подписанном доктором химических наук, профессором Крутиковым В. И., заведующим кафедрой химии и технологии синтетических биологически активных веществ и утвержденном доктором технических наук, доцентом Шевчиком А.П., ректором университета указала, что диссертационная работа по содержанию, объему и уровню теоретических и экспериментальных исследований соответствует требованиям ВАК РФ п. 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней» (утверждено постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842, с изменениями и дополнениями) и является завершённой научно-квалификационной работой, в которой решена научная задача синтеза новых биологически активных соединений, вносящей значимый вклад в развитие методов получения потенциальных лекарственных препаратов, а ее автор Панова Валерия Анатольевна – заслуживает присвоения ей ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия (отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры химии и технологии синтетических биологически активных веществ «08» февраля 2024 года, протокол № 6).

Соискатель имеет **6** опубликованных работ, все по теме диссертации, общим объёмом 3,54 п.л., в том числе **3** статьи в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий для опубликования основных научных результатов диссертаций. Соискателем опубликовано **3** работы в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Все работы по теме диссертации написаны в соавторстве с научным руководителем и другими исследователями. Личный вклад соискателя составляет 81 % и заключается в непосредственном участии в планировании работ, проведении экспериментов, анализе, интерпретации и обсуждении результатов, подготовке публикаций, формулировке выводов.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Panova V.A., Korsakov M.K., Shetnev A.A., Filimonov S.I. Synthesis of substituted 5-hydroxypyrazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4-ones // Mendeleev Commun. – 2019. – Vol. 29, – P. 114–115. DOI: 10.1016/j.mencom.2019.01.039.

2. Panova V.A., Ivanovskii S.A., Shetnev A.A., Chirkova Zh.V., Sudzilovskaya T.N., Filimonov S.I. Synthesis of substituted pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalines using the reductive cyclization // Rus. Chem. Bull. – 2020. – Vol. 69, № 10, – P. 1965–1970. DOI:10.1007/s11172-020-2986-1.

3. Panova V.A., Filimonov S.I., Chirkova Zh.V., Kabanova M.V., Shetnev A.A., Korsakov M.K., Petzer A., Petzer J.P., Suponitsky K.Yu. Investigation of pyrazolo[1,5-*a*]quinoxalin-4-ones as novel monoamine oxidase inhibitors // Bioorganic Chem. – 2021. – Vol. 108, – P. 1045–1063. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104563.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации. В диссертации не используется заимствованный материал без ссылки на автора и источник заимствования.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представляемая работа характеризуется высоким теоретическим и экспериментальным уровнем, имеет большое научное и практическое значение и по своей новизне и актуальности полностью отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями и дополнениями).

В отзыве кандидата химических наук Бегунова Р.С. доцента института фундаментальной и прикладной химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» заданы уточняющие вопросы: с.12 «уточните, пожалуйста, источник рекомбинантных моноаминоксидаз для метода с кинурамином» и с.13 «преимущества упомянутого *in vitro* теста ингибирования моноаминоксидазы человека (МАО-А и МАО-Б) по сравнению с другими описанными в литературе методами».

В отзыве доктора химических наук, профессора Боярского В.П. профессора кафедры физической органической химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» указано что при обсуждении схемы 1 (стр. 6) автор пишет, что индивидуальные этил-1-N-арилпиразол-5-карбоксилаты 3(а-р) были выделены с выходом более 95%. Но далее на схеме 1 указан выход 68–79%. Неясно, какое из этих утверждений верно, а какое является опечаткой.

В отзыве доктора химических наук Кравченко Д.В., директора по науке ООО «Исследовательский институт химического разнообразия» в качестве замечания отмечено, что в работе, по мнению рецензента, не хватает описания механизма реакции дегидроксилирования. Планируется ли дальнейшие исследования по теме диссертации?

В отзыве доктора химических наук, профессора Орлова В.Ю., профессора института фундаментальной и прикладной химии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова» в качестве замечания отмечено, что результаты исследования по взаимодействию замещенных галогенбензолов с N-нуклеофилами не следует считать принципиально новыми. Кроме того, сомнение вызывает зарядовый контроль процесса. Ранее, в аналогичных работах, указывалось на его орбитальный характер.

В отзыве кандидата химических наук Рожкова С.С., начальника лаборатории по трансферу технологий Филиала АО «Р-Фарм» в г. Ростове Завод АФС «Фармославль» имеются следующие замечания и вопросы: В работе описывается синтез пиразоло[1,5-а]хиноксалинов как двухстадийный процесс – восстановление нитропроизводного до амина и последующая циклизация. Однако непонятно нужно ли как-то менять условия реакции на этих двух этапах? Не понятно планируются ли дальнейшие исследования биологической активности выявленных кандидатов? Это могло бы быть весьма перспективным.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующими причинами: Балакин К.В. является специалистом в области органической химии и медицинской химии, имеет публикации близкие к теме рассматриваемой диссертации; Лалаев Б.Ю. является специалистом в области химии и технологии тонкого органического синтеза, химической технологии лекарственных веществ и фармацевтической химии, имеет публикации близкие к теме рассматриваемой диссертации; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», известное научно-образовательное учреждение в различных областях химии, химической технологии и техники, что подтверждено значительным количеством научных публикаций по научной специальности

рассматриваемой работы и позволяет определить научную и практическую значимость представленной диссертации.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

**разработаны** эффективные методы синтеза неописанных ранее замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов.

**предложен** новый подход к получению пиразоло[1,5-*a*]хиноксалиновой гетероциклической системы, заключающийся в использовании коммерчески доступных восстановителей для получения 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и последующего их *N*-дегидроксилирования в *NH*-пиразоло [1,5-*a*]хиноксалин-4-оны;

**доказано**, что использование в качестве восстановителя хлорида олова обеспечивает исключительное образование 5-гидроксипроизводных без примеси *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. Установлено, что в случае активированных дополнительной акцепторной группой *o*-хлорнитроаренов протекает в основном региоселективное *N*-арилирование с образованием этил-3-арилпиразол-5-карбоксилатов, что, предположительно, может быть связано с локализацией отрицательного заряда на атоме азота, сближенном с карбоксильной группой при депротонировании, а также со стерическим эффектом при арилировании пространственно объёмным субстратом. Установлено снижение региоселективности реакции арилирования пиразол-5-карбоксилатов *орто*-нитрофторбензолом. Установлено, что при кипячении этил-3-арилпиразол-5-карбоксилатов с гидразингидратом в спирте вместо ожидаемых гидразидов происходило нуклеофильное замещение пиразольного фрагмента с образованием арилгидразинов.

**введен** в экспериментальную практику некаталитический метод синтеза *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, основанный на *N*-дегидроксилировании.

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

**доказана** высокая ингибирующая активность ряда замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в отношении изоформ моноаминоксидазы человека (MAO-A и MAO-B).

применительно к проблематике диссертации эффективно **использован** комплекс современных физико-химических методов анализа.

**изложены** результаты, расширяющие знания в области химических свойств производных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и методов их синтеза.

**изучена** региоселективность *N*-арилирования 3-арилпиразол-5-карбоксилатов замещенными *орто*-хлорнитроаренами, активированными дополнительной акцепторной группой. **Изучены** закономерности протекания алкилирования и ацилирования 7-амино-5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и 7-амино-5-*NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов. Описано неизвестное ранее нуклеофильное замещение пиразольного фрагмента в 1-*N*-арилпиразол-5-карбоксилатах на гидразин с образованием арилгидразинов. Исследована биологическая активность в отношении ферментов моноаминоксидазы; проведена оценка ингибирующей активности синтезированных гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, сочетающая в себе прогнозирование потенциальных ингибиторов MAO с использованием процедуры молекулярного докинга в программе Discovery Studio 3.1 (Accelrys) и экспериментальных методов *in vitro*.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

**разработаны** препаративные методики синтеза замещенных 5*H*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и 5-гидрокси-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов восстановительной циклизацией. Разработан новый метод, позволяющий получать *NH*-

пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-оны. Разработаны подходы к получению *N*-замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, исследованы способы формирования структурного разнообразия на их основе.

**определена** перспективность использования синтезированных соединений в качестве основы для дальнейшей разработки лекарственных средств для лечения болезни Паркинсона.

**создана** общая стратегия синтеза пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, обеспечивающая возможность получения широкого круга соединений данного класса, содержащих различные заместители.

**представлены** детальные методики синтеза и спектральные данные неописанных ранее 40 соединений, а также для ряда из них - данные по ингибированию рекомбинантных моноаминоксидаз А и Б человека *in vitro*.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

**для экспериментальных работ** результаты и выводы подтверждаются использованием современного сертифицированного научно-исследовательского оборудования и физико-химических методов анализа, таких как молекулярная спектроскопия ЯМР<sup>1</sup>H, масс-спектрометрия, инфракрасная спектроскопия, рентгеноструктурный анализ и их согласованностью с литературными данными. Воспроизводимость результатов исследования подтверждается большим количеством проведенных опытов;

**теория** построена на фундаментальных основах и подходах теоретической и синтетической органической химии и согласуется с данными экспериментов, опубликованных в ведущих научных журналах по теме диссертации;

**идея базируется** на совокупном анализе результатов и обобщений передового опыта отечественных и иностранных исследователей в области химии замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов;

**установлено** что выполненное исследование является оригинальным и вносит существенный вклад в развитие комплекса исследований, направленных на раскрытие синтетического потенциала малоизученных 5-гидроксипиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и *NH*-пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, а также в изучение их биологической активности в отношении ферментов моноаминоксидазы;

**использованы** существующие традиционные экспериментальные методы органической химии, комплекс современных физико-химических методов анализа структуры органических соединений, современные базы данных и системы сбора и обработки научно-технической информации (Web of Science, Pubmed, ScienceDirect, SciFinder и Reaxys), базы патентов (EPO и USPTO), а также современные компьютерные программы предсказания биологической активности;

достоверность полученных результатов обеспечена использованием методик эксперимента, соответствующих современному научному уровню, и подтверждена их согласованностью;

выводы диссертации обоснованы и не вызывают сомнения и согласуются с современными представлениями о протекании реакции восстановительной циклизации.

**Личный вклад соискателя** состоит в непосредственном участии на всех этапах написания диссертационной работы, анализе литературных источников по теме работы, участии в постановке цели и основных задач проведенного исследования, разработке путей синтеза и непосредственно получении целевых пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов, установлении и подтверждении структуры синтезированных соединений, участии в написании научных публикаций, а также формулировке основных положений и выводов диссертации. Автор представлял полученные результаты на научных конференциях.



Диссертационный совет рекомендует использовать полученные в диссертационной работе Пановой В.А. результаты при разработке методов синтеза замещенных пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов в образовательных и научно-исследовательских организациях РФ, занимающихся исследованиями в области изучения химических и биологических свойств полифункциональных гетероциклических соединений ФИЦ проблем химической физики и медицинской химии РАН, ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН, РХТУ им. Д.И. Менделеева, Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова, Казанского (Приволжского) федерального университета, Университета Сириус и др.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования, непротиворечивой методологической платформы, основной идейной линии, концептуальности и взаимосвязи выводов. Рассмотренные в диссертации вопросы соответствуют направлениям исследований, включенных в паспорт специальности 1.4.3. Органическая химия: п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п.7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство»; п.8. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ.

Диссертационный совет пришёл к выводу о том, что диссертация Пановой В.А. является законченной научно-квалификационной работой, которая направлена на решение научной задачи, заключающейся в разработке эффективных методов синтеза новых пиразоло[1,5-*a*]хиноксалин-4-онов и изучению их биологических свойств, и имеющей значение для теории и практики получения соединений с потенциальной биологической активностью.

По актуальности, новизне, содержанию, объему, научной и практической ценности полученных результатов диссертация полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук (пункты 9-14 «Положение о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г., с изменениями и дополнениями).

На заседании «14» марта 2024 года, протокол № 4, диссертационный совет принял решение присудить Пановой Валерии Анатольевне ученую степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3. Органическая химия.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **17** человек, из них **7** докторов наук по специальности и отрасли наук рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из **20** человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение учёной степени – **17**, против присуждения учёной степени – **нет**, недействительных бюллетеней – **нет**.

Председатель диссертационного  
совета 24.2.368.01, д-р хим. наук, профессор

Кобраков К.И.

Ученый секретарь диссертационного  
совета 24.2.368.01, канд. хим. наук, доцент

Кузнецов Д.Н.

14 марта 2024 г.