

**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 ЯМР¹H, 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.