

**ИНСТИТУТ ТЕХНОЛОГИЙ И ИННОВАЦИОННОГО
МЕНЕДЖМЕНТА В ГОРОДЕ КУЛЯБ**

На правах рукописи



АМРОХОНОВ АВЗАЛХОН САРАХОНОВИЧ

**СИНТЕЗ 3-ФТОРО-8-ЗАМЕЩЕННЫХ-2-МЕТИЛ-4Н ПИРИМИДО
[2,1-В][1,3] БЕНЗОТИАЗОЛ-4-ОНА И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ
СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ MAO (Моноаминоксидазы)**

Специальность 1.4.3 - органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискании учёной степени
кандидата химических наук

Душанбе – 2025

Работа выполнена на кафедре «Технология лекарственных форм и медицинской биохимии» Институт технологий и инновационного менеджмента города Куляб, Министерство промышленности и новых технологий Таджикистана

Научный руководитель: доктор химических наук, заведующий лаборатории «Обогащения руд» ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана»
Сафаров Сайфидин Шахобидинович

Официальные оппоненты: **Файзилов Икром Усманович** - доктор химических наук, профессор кафедры «Биоорганическая и физколлоидная химия» ГОУ Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино

Гулов Тоир Ёрович - кандидат химических наук, доцент кафедры «Органическая химия» Таджикского государственного педагогического университета им. Садриддина Айни

Ведущая организация: Таджикский национальный университет, химический факультет, кафедра «Органическая химия»

Защита состоится «07» апреля 2025 года в 9⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета **73.1.002.03** при ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана» по адресу: 734063, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни 299/2, E-mail: dissiovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана» www.chemistry.tj

Автореферат разослан «_____» _____ 2025г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор технических наук, доцент**

Норова М.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Глобализация и массовая миграция населения за последние четверть века значительно усилили воздействие на человека различных неблагоприятных факторов, включая химические и биологические. Это привело к увеличению числа заболеваний всех типов, включая сердечно-сосудистые и онкологические, а также к крупным эпидемиям. В результате наблюдается повышенный спрос на новые, эффективные лекарственные средства, разработанные как из природных, так и из синтетических источников, которые могут облегчить фармакологическое лечение и улучшить диагностику различных заболеваний, требующих использования химических веществ и лабораторных анализов. Важно также разрабатывать инновационные методы и совершенствовать существующие подходы к синтезу этих соединений.

В настоящее время свыше 90% современных фармацевтических препаратов содержат в своей основе гетероциклические структуры, что подчеркивает их ключевую роль в разработке биологически активных соединений. Текущие исследования, направленные на изучение механизмов действия лекарственных средств, раскрывают особенности взаимодействия между органической химией гетероциклов и биохимическими процессами. За последние годы развитие технологий комбинаторной химии и высокоэффективного скрининга позволило учёным и фармацевтическим компаниям определить целевые гетероциклы, такие как соединения с атомами серы и азота, которые стали основой для многих новых лекарственных средств.

Гетероциклы, включающие атомы азота и серы, такие как пиримидины, пурины, бензимидазолы, бензотиазолы и хиназолины, играют ключевую роль в биоорганической химии. Среди множества серосодержащих и азотистых гетероциклов особенно выделяются тиазолы и пиримидины, которые широко распространены в природных системах. Пурины являются основными элементами всех живых существ, участвуя в формировании структуры нуклеиновых кислот, метаболических процессах и энергетических циклах клетки. Тиазолы также активно участвуют в биохимических реакциях организма, составляя основу витамина В1 и пенициллина.

Соединения, содержащие тиазольные фрагменты, известны как сульфатиазолы, имеют значительный интерес для разработки новых фармакологических средств, поскольку они структурно схожи с природными соединениями и демонстрируют широкую биологическую активность. Конденсация различных гетероциклов приводит к созданию сложных поликонденсированных структур, что позволяет предсказывать уникальные физико-химические и биологические свойства, которые отличаются от тех, что демонстрируют отдельные гетероциклы. Это открывает возможности для создания новых биологически активных веществ с улучшенными характеристиками.

В данной работе особое внимание уделено систематическому изучению синтеза, функционализации и биологической активности азотсодержащих и серосодержащих гетероциклических соединений на базе тиазола, пиримидина и их производных. Исследования направлены на разработку новых 8-

замещённых-3-фторо-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-онов и их свойств ингибирования моноаминоксидаз, что подчёркивает важность синтеза подобных соединений в медико-химических исследованиях.

Цель работы: разработка и поиск эффективных методов синтеза новых производных 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она. Исследование направлено на изучение структур на основе тиазола, пиримидина и бензотриазола для выявления новых биологически активных соединений. В рамках исследования были поставлены следующие задачи:

Проведение предварительного компьютерного анализа взаимодействия молекул с целевыми ферментами позволит детально изучить пространственную конфигурацию комплексов и определить наиболее устойчивые структурные конфигурации. Это важный шаг в изучении молекулярных механизмов и биохимических взаимодействий, которые происходят в ходе формирования стабильных комплексов. С помощью моделирования можно оптимизировать потенциальные молекулы для их дальнейшей биологической оценки.

Разработка и внедрение инновационных синтетических протоколов для малоизученных 3-фторо-8-замещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-*b*][1,3] бензотиазол-4-онов является одним из ключевых направлений исследования. Такой подход направлен на улучшение методов получения данных соединений, что может открыть новые возможности для их применения в биомедицине.

Изучение биологической активности полученных соединений позволит выявить корреляцию между их химической структурой и фармакологическими свойствами. Это критически важно для разработки новых терапевтических средств, которые смогут взаимодействовать с определёнными ферментами и белками, влияя на их активность.

Систематизация полученных данных о синтетических методах и их биологическом применении позволит определить границы применимости разработанных методов и предложить новые стратегии для будущих исследований. Такой комплексный подход будет способствовать развитию синтетической химии гетероциклических соединений с потенциалом медицинского применения.

Научная новизна исследования.

Благополучно синтезированы 23 новых соединения на основе бензо[4,5]тиазоло[1,2-*a*]пиримидина.

Функционализация 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола-4 была успешно проведена с использованием каталитических реакций кросс-сочетания по методам Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы. Эти методы показали высокую эффективность при синтезе целевых соединений. Процесс основан на активации палладиевого катализатора, который запускает ключевые стадии окислительного присоединения, трансметаллирования и восстановительного удаления, что обеспечивает формирование связей углерод-углерод или углерод-азот в конечных продуктах. В результате удалось получить разнообразные производные бензотиазолпиримидина с высоким выходом и стабильностью, что открывает перспективы для дальнейшего использования данных

соединений в различных биологических и фармацевтических приложениях. Химические свойства синтезированных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии, ионной хроматографии и ЯМР спектроскопии.

Практическая значимость работы.

Синтезированные производные 8-хлоро-3-фторо-замещённого 2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазола-4 продемонстрировали значительную ингибирующую активность в отношении ферментов моноаминоксидаз А и В. Проведённые исследования *in vitro* и *in silico* подтвердили их перспективность в качестве потенциальных терапевтических агентов. Основные положения, выдвигаемые на защиту, включают успешный синтез и изучение ингибирующей активности этих производных, которые были получены посредством катализируемых палладием реакций кросс-сочетания по методам Сузуки и Бухвальда-Хартвига.

Основные положения, выносимые на защиту.

Синтез и ингибирующая активность по отношению MAO производных 8-хлоро-3-фторозамещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-*b*][1,3] бензотиазол-4-она с применением катализируемых палладием C–C и C–N кросс-сочетаний Сузуки, Бухвальд-Хартвига и Соногаширы.

Личный вклад соискателя заключается в анализе литературных данных, в постановке и решении задач исследований, подготовке и проведении экспериментальных исследований в лабораторных условиях, анализе полученных результатов, в формулировке основных положений и выводов диссертации.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК Российской Федерации, которые включены в базу данных РИНЦ, а также 8 публикаций в материалах и тезисах докладов международных и республиканских конференций.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы были изложены на следующих конференциях: межд. научно-практ. конф. «Интеграция науки и производства в процессе широкого использования современных технологий – основа инновационно-технологического развития производства страны», пройдет в контексте реализации стратегической цели страны и 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук (Куляб, 2024), Респуб. конф. «Роль и значение цифровых технологий и искусственного интеллекта в развитии машиностроения, строительства, энергетики, химии, пищевой и легкой промышленности», (Куляб, 2022), Респуб. научно-практ. конф. «Фундаментальная наука - основа совершенствования технологий и материалов», (Душанбе, 2021).

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа представлена на 117 страницах компьютерного набора, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (208 библиографических ссылок) и приложения. Диссертационная работа содержит 4 таблицы, 7 рисунков и 25 диаграмм (схем).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Во введении обосновывается актуальность темы, изложены цель и научная новизна диссертации, практическая ценность и ее структура.

Во первой главе проанализированы основные подходы к получению пиримида [2,1-b][1,3] бензотиазол-4-она и их биологической активности. Приведена общая информация о реакциях, катализируемых палладием, кросс-сочетаниях Сузуки-Мияуры, Бухвальд-Хартвига, Соногаширы. Также, описаны общие понятия о моноаминовых оксидазах (MAO) (EC 1.4.3.4) А и В и их функции.

Во второй главе (обсуждение результатов) приводятся экспериментальные данные, полученные автором при изучении синтеза, оптимизации, строения синтезированных соединений и взаимосвязи между структурой и их биологической активностью. На основании обширных экспериментальных данных дана интерпретация полученных результатов в соответствии с целью и задачами исследований.

В третьей главе экспериментальной части приведена характеристика исходных материалов, реагентов и рабочих растворов, методики проведения синтеза и физико-химических исследований.

В приложении приводятся биологические протоколы, содержащие результаты тестирования биологической активности и данные о молекулярном моделировании ингибиторов.

1. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКОЕ СВОЙСТВО ПРОИЗВОДНЫХ 8-ХЛОРО-3-ФТОРО-4Н-ПИРИМИДО[2,1-В][1,3]БЕНЗОТИАЗОЛ-4-ОНА

Гетероциклические соединения играют важную роль в разработке новых биомедицинских формул благодаря их уникальной структурной геометрии и электронной конфигурации. Эти свойства способствуют образованию водородных связей, гидрофобных взаимодействий и сложных молекулярных структур, что делает гетероциклы незаменимыми компонентами при поиске биологически активных соединений, включая лекарства.

В области синтетической химии особое внимание уделяется исследованиям, направленным на разработку новых соединений, таких как пиримидиниазолы, имидазотиазолы, бензотиазолпиримидины и бензотиазолокиназолины. Это обусловлено широким распространением имидазолов и пиримидинов в природных системах, а также их высокой биологической активностью и многообещающим потенциалом их производных в различных сферах применения.

Инновационные методы синтеза конденсированных гетероциклических соединений с фармакофорными элементами, взятыми из других гетероциклов, таких как пиридин, имидазол, тиазол и тиadiaзол, играют ключевую роль не только в развитии химии гетероциклов, но и в открытии новых биоактивных молекул, которые могут найти применение в медицине.

Данная диссертация посвящена углубленному исследованию синтеза биологически активных гетероциклических соединений с акцентом на создание

новых 8-замещённых-3-фтор-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов, которые могут обладать значительными фармакологическими свойствами и быть перспективными для медицинского применения.

1.1. Синтез и биологические свойства

8-замещённых-3-фторо-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она

Синтез. Реакции кросс-сочетания Сузуки-Мияуры для производных 3.

Мы поставили перед собой задачу изучить функционализацию 8-хлор-3-фторо-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она посредством кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре. Этот метод позволяет получать широкий спектр 2-арилзамещённых тиадиазолпиримидинов, что открывает новые возможности для создания соединений с биологической активностью. В качестве ключевого соединения для нашего исследования был выбран 3-фторо-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-он, так как фтор играет важную роль в биологически активных комплексах (см. схему 1).

Синтез исходного соединения 3 был осуществлен посредством модифицированного метода, основанного на циклоконденсации 2-амино-6-хлорбензотиазола 1 с 2-фторацетоуксусным эфиром 2 (схема 1.1). Этот метод позволил получить целевое соединение с высокой степенью чистоты, что обеспечило успешное проведение последующих исследований.

После синтеза исходного вещества 3 были проведены дальнейшие исследования его участия в ряде кросс-сочетательных реакций, направленных на его функционализацию. Эти реакции позволили расширить спектр получаемых продуктов, открывая возможности для создания новых производных с потенциально ценными биологическими свойствами.

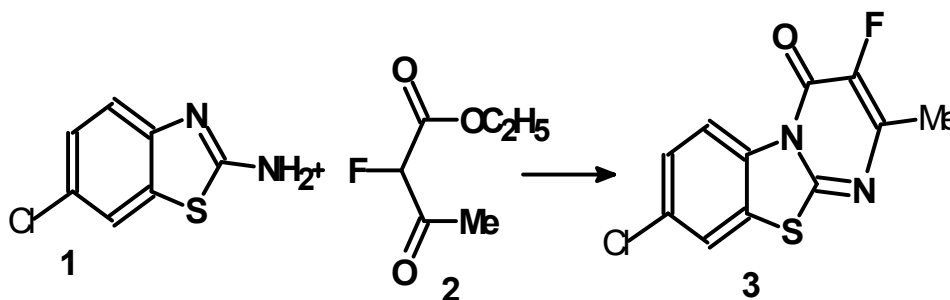
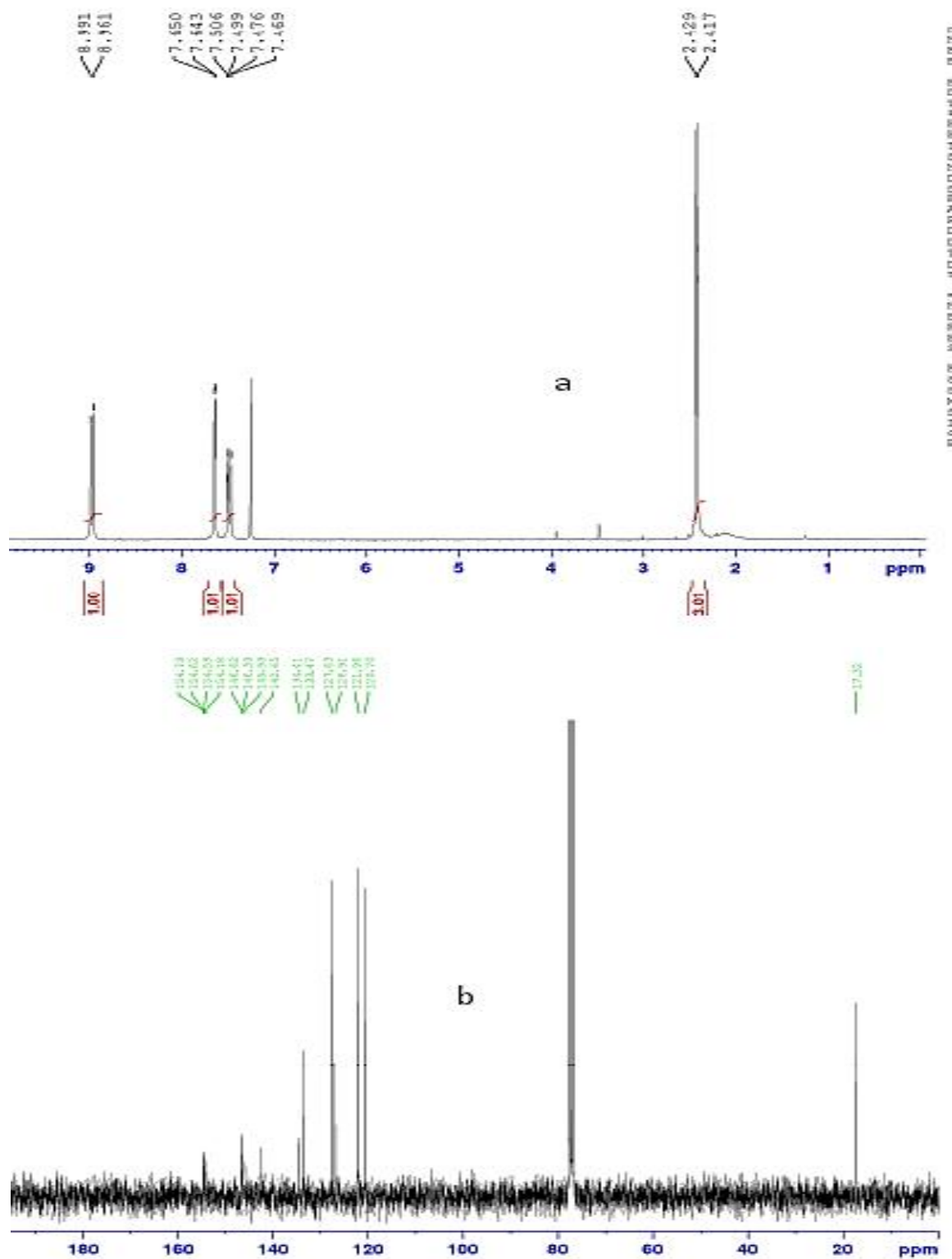


Схема 1 - Синтез соединения 3 циклоконденсацией 2 и 1

Структурная идентификация соединения 3 была подтверждена с помощью спектроскопии ЯМР (^1H , ^{13}C , ^{19}F) и ИК-спектроскопии, что позволило получить полное представление о его молекулярной структуре. В спектрах ЯМР для соединения 3, записанных в растворителе CDCl_3 (см. рис. 1), наблюдались следующие характерные химические сдвиги, которые соответствуют ожидаемым сигналам для данного соединения. Эти данные подтверждают точность синтеза и соответствие структуры заявленной формуле, что является важным этапом в исследовании физико-химических свойств соединения и его дальнейшей функционализации.

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д., Гц(рис.1.a): 2.41 (д, $^4\text{J}=3.4$, 3H, CH_3), 7.47 (дд, $^3\text{J}=8.7$, $^4\text{J}=2.1$, 1H, CH_{Ar}), 7.63 (д, $^4\text{J}=2.0$, 1H, CH_{Ar}), 8.96 (д, $^3\text{J}=8.7$, 1H, CH_{Ar}); ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д., Гц(рис.1.b): 17.3 (CH_3), 120.7 (CH_{Ar}), 121.9 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 127.6 (CH_{Ar}), 133.4 (C_{Ar}), 134.4 (C_{Ar}), 144.2 (д, $^1\text{J}=245.3$, C-F), 146.5 (д, $^2\text{J}=17.0$, C- CH_3), 154.3 (д, $^2\text{J}=27.7$, CO), 154.7 (д, $^4\text{J}=4.2$, C_{Ar}); ^{19}F ЯМР (CDCl_3) δ , м.д., Гц (рис.1.c): -157.1 (с, 1F).



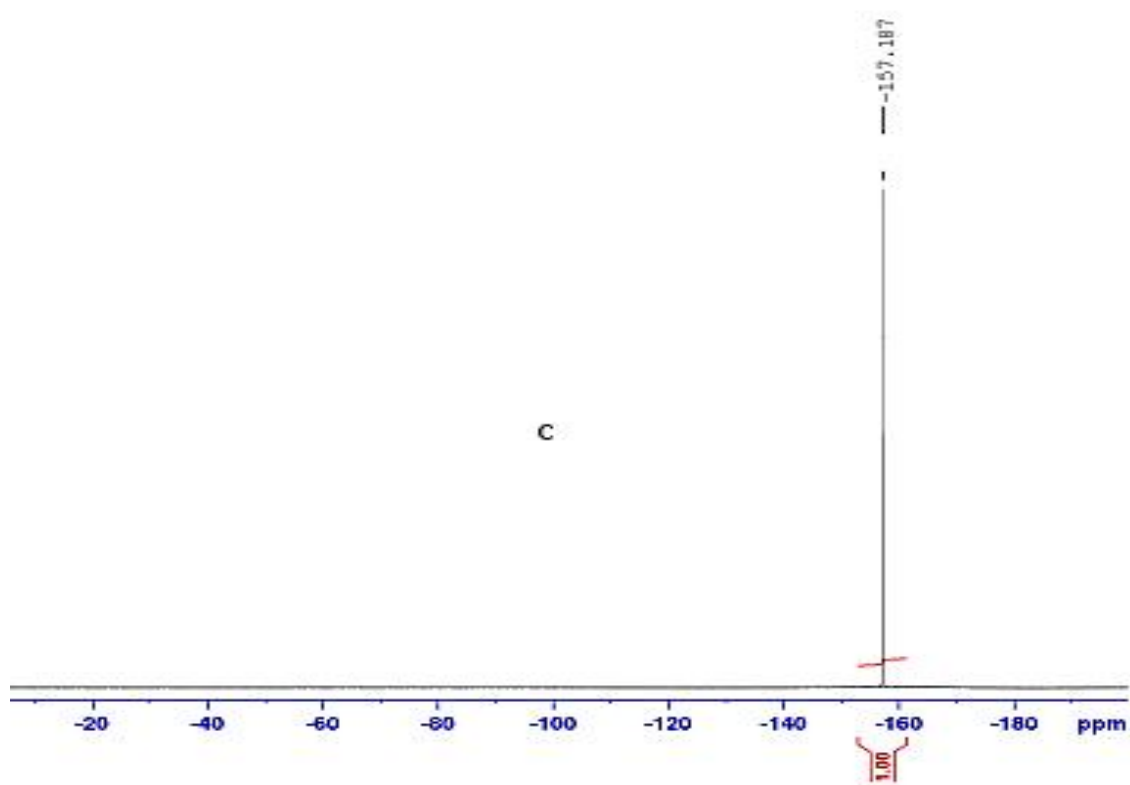


Рисунок 1 - Спектр ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-хлор-3-фторо-2-метил-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она в CDCl_3

Для упрощения процесса последующего синтеза мы провели исследование оптимальных условий для проведения реакции Сузуки-Мияуры между соединением **3** и арилбороновой кислотой (результаты представлены в табл.1). В ходе экспериментов было выявлено, что не все комбинации давали перекрестные продукты, причем выход целевых молекул варьировался от 12% до 57%. Особенно важным оказалось использование ацетата палладия ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$) в сочетании с трифосфатом калия (K_3PO_4) в смеси растворителей 1,4-диоксана и воды, а также лиганда XPhos. Эти условия позволили достичь высокого выхода продукта, соответствующего соединению **4a** (схема 2, табл.1).

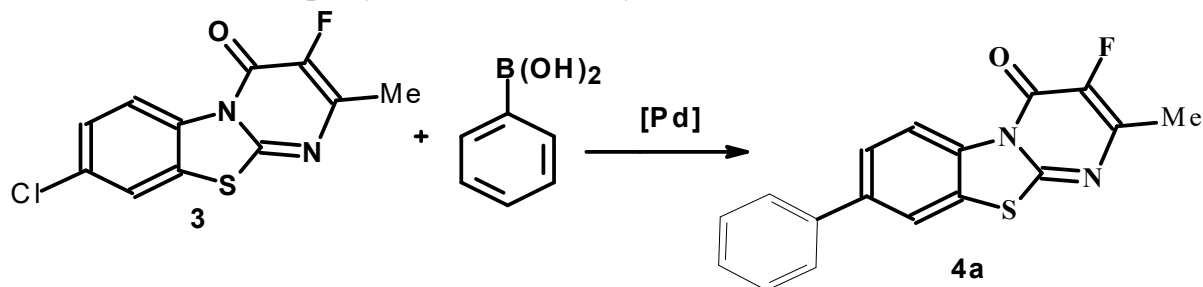


Схема 2 - Реакция Сузуки-Мияуры для 8-хлор-3-фторо-2-метил-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она (**3**)

Таблица 1 - Оптимизации реакции Сузуки-Мияуры для соединения **4a**.
Условия: температура - 100°C, продолжительность - 16 ч

Реак- ции	Катализатор, 3.91 моль%	Лиганд, 7.92 моль%	Осно- вание, 2.3 экв.	Растворитель	[%] ^a , выход продукта, в %
1.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Na ₂ CO ₃	Ди/ок:Н ₂ О	36,9
2.	Pd ₂ (dba) ₃	DavePhos	Na ₂ CO ₃	Ди/ок:Н ₂ О	24,8
3.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	Ди/ок:Н ₂ О	57,9
4.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	Na ₂ CO ₃	Ди/ок:Н ₂ О	42,7
5.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	Ди/ок:Н ₂ О	82,0
6.	Pd ₂ (OAc) ₂	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	0,0
7.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₃ PO ₄	ДМФ	10,9
8.	Pd ₂ (dba) ₃	XantPhos	K ₃ PO ₄	диоксан:Н ₂ О	0,0
9.	Pd ₂ (OAc) ₂	PtBu ₃ xHBF	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	0,0

Структура соединения **4a** была подтверждена с использованием данных спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) для протонов (¹H) и углерода (¹³C), а также инфракрасной (ИК) спектроскопии. На спектре ЯМР (¹H) для соединения **4a**, который был зарегистрирован в растворе CDCl₃ (рис. 2.), были выявлены следующие химические сдвиги, отражающие характерные сигналы каждого протона. Эти сдвиги, выраженные в значениях δ (м.д.) и частотах (Гц), указывают на типичные позиции и интенсивности сигналов, что позволяет точно идентифицировать состав и структуру молекулы (рис. 2.а): 2.41 (д, 4J=3.8, 3H, CH₃), 7.38-7.48 (м, 3H, CHAr), 7.60-7.65 (м, 2H, CHAr), 7.74 (дд, 3J=8.7, 4J=1.7, 1H, CHAr), 7.83 (д, 4J=1.7, 1H, CHAr), 9.06 (д, 3J=8.7, 1H, CHAr). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рис. 2.б): 17.3 (CH₃), 119.9 (CHAr), 120.3 (CHAr), 125.9 (CAr), 126.9 (CHAr), 127.5 (CHAr), 128.1 (CHAr), 128.7 (CHAr), 135.0 (д, 4J=2.0, CAr), 139.3 (CAr), 141.0 (CAr), 144.2 (д, 1J=244.2, C-F), 146.3 (д, 2J=16.3, C-CH₃), 154.5 (д, 2J=27.6, CO), 161.5 (CAr). ЯМР ¹⁹F (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рис. 2.с) : -157.7 (с, 1F).

После завершения оптимизации условий для реакции Сузуки-Мияуры мы перешли к исследованию её эффективности с использованием различных производных бороновой кислоты. Эксперименты показали, что арилбороновые кислоты, содержащие электронно-донорные заместители, обеспечивают более высокий выход целевого продукта по сравнению с производными, не содержащими такие группы. Этот результат подчеркивает значительное влияние электронных свойств заместителей на эффективность реакции, при этом электронно-донорные заместители способствуют улучшению реакции и увеличению выхода продукта. Однако при использовании производного 4h выход продукта оказался умеренным и составил всего 55%. Это можно объяснить стерическими затруднениями, которые создаются за счет присутствия о-метокси-группы, оказывающей влияние на реакционную способность (схема 3).

Эти результаты демонстрируют важность выбора соответствующих заместителей в арилбороновых кислотах для успешного протекания реакции с высоким выходом.

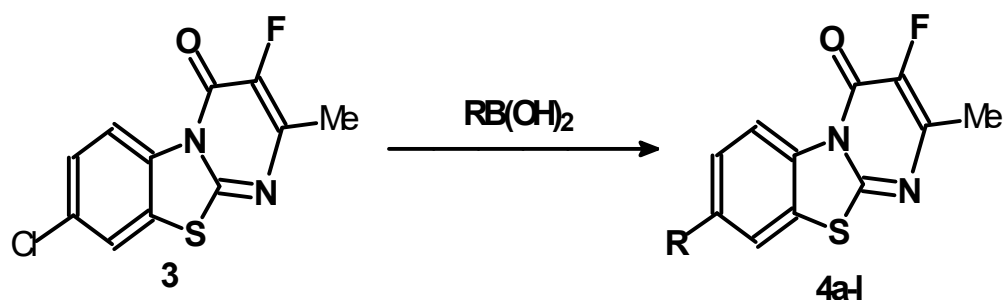


Схема 3 - Синтез соединений **4a-l** из **3** при использовании условий реакции кросс-сочетания Сузуки. R = **a**) C₆H₅; **b**) 4-MeC₆H₄; **c**) 3-MeC₆H₄; **d**) 3,3 (Me)₂C₆H₃; **e**) 4-EtC₆H₄; **f**) 4-MeOC₆H₄; **g**) 3,3-(MeO)₂C₆H₃; **h**) 2-MeO, 3-FC₆H₃ **i**) 4-FC₆H₄; **j**) 4-F₃CC₆H₄; **k**) 4-F₃COC₆H₄; **l**) CH₃

Механизм реакции Сузуки включает три ключевых этапа, которые определяют ход реакции и её успешность. Первый этап — окислительное присоединение — начинается с взаимодействия арилгалогенида с палладием в нулевой степени окисления (Pd(0)). Это взаимодействие приводит к образованию арилпалладиевого комплекса, который играет важную роль в активации субстрата и подготовке его к следующим стадиям. Вторым этапом — трансметаллизацией — характеризуется переносом арильной группы с борорганического соединения на палладиевый комплекс. В этот момент происходит формирование новой углерод-углеродной связи. Успешное прохождение этой стадии зависит от координации между палладием и борорганическим реагентом, что обеспечивает эффективное протекание реакции. Третьим, заключительным этапом — восстановительное удаление — представляет собой процесс восстановления палладия до его исходного состояния Pd(0), при котором целевой биарильный продукт высвобождается из

комплекса. Этот этап завершает каталитический цикл и позволяет катализатору регенерироваться для участия в следующих циклах реакции (рис. 3).

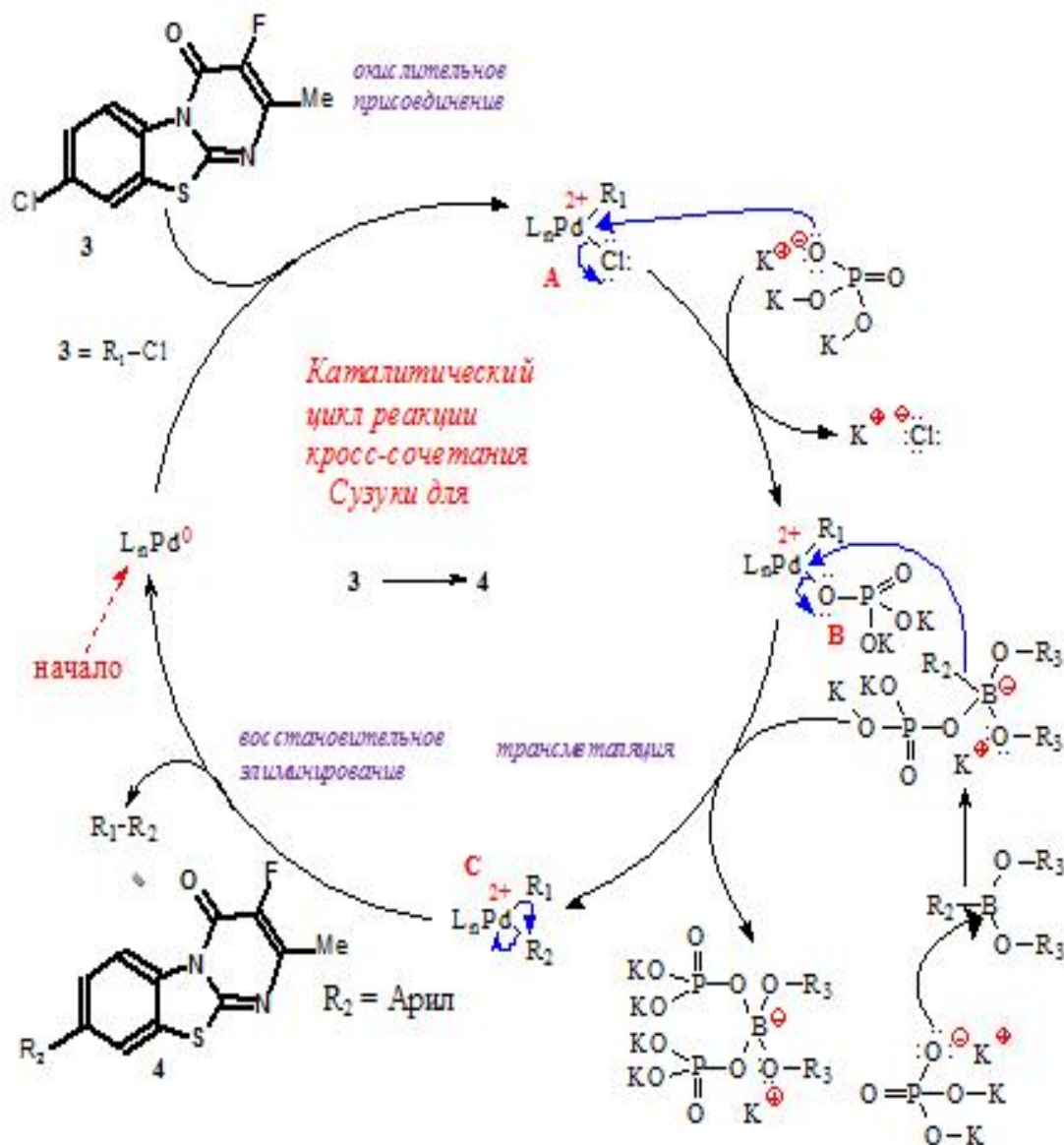


Рисунок 3 - Каталитических циклы реакция кросс-сочетания Сузуки для получения соединение 4 из 3

1.2. Реакция Бухвальда-Хартвига для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она(3)

В рамках нашего исследования мы продолжили изучение соединения 3, проведя его аминирование по методу Бухвальда-Хартвига. Целью данного этапа было оценить влияние различных аминов на медицинскую химию и фармакологию. Метод Бухвальда-Хартвига зарекомендовал себя как эффективный инструмент в реакциях кросс-сочетания с аминами, что делает его подходящим для наших целей. В проведенных реакциях мы использовали $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ в качестве катализатора, а лигандом был выбран XPhos, который

известен своей эффективностью в таких условиях. В роли растворителя выступал толуол, а в качестве основания использовался NaOtBu, что создавало оптимальные условия для синтеза. Эти параметры были выбраны исходя из их успешного применения при работе с нефторированными бензотиазолопиримидинами, что и стало причиной их использования в нашем эксперименте.

Однако, несмотря на предположения, в данных условиях выход продукта **5c** оказался довольно низким — всего 10%. Вследствие этого, была проведена серия экспериментов с различными катализаторами, основаниями и растворителями для повышения выхода целевого продукта. Результаты этих экспериментов приведены в таблице 2 где подробно описаны все проверенные условия и их влияние на эффективность реакции.

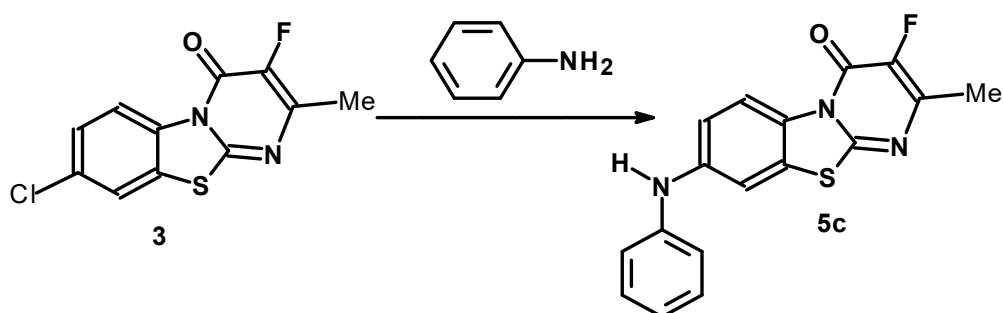


Схема 4 - Синтез 8-фениламино-3-фторо-4*H*-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она (**5c**) из **3** по реакции Бухвальда-Хартвига

Основные условия включают использование анилина (1.2 экв.), добавление 20 моль% DBU, или 0.05 экв. фенилбороной кислоты в качестве добавок, а также проведение реакции нуклеофильного замещения без катализатора, лиганда и основания. В других экспериментах использовался KHMDS (1,1,1-триметил-*N*(триметилсилил)-силанамид калия) при температуре 100°C в течение 16 часов.

При использовании Pd(OAc)₂/XPhos в сочетании с более слабым основанием, таким как K₂CO₃, в среде 1,4-диоксана и с добавлением небольшого количества PhB(OH)₂, наблюдалось значительное улучшение эффективности перехода Pd(II) в Pd(0), что способствовало получению целевого продукта **5a** с максимальным выходом в 81%. В то же время, применение более сильных оснований, таких как *t*-BuONa и KHMDS, оказалось совершенно неэффективным, не приводя к желаемым результатам. Также было установлено, что при отсутствии катализатора, лиганда и основания, реакция нуклеофильного замещения не протекала (табл. 2, строка 12).

Для подтверждения структуры всех синтезированных соединений был проведен спектральный анализ, включая ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопию. В спектрах ЯМР для соединения **5c**, которые были зарегистрированы в CD₃SOCD₃, были зафиксированы характерные химические сдвиги, которые представлены на рисунке 4.

Таблица 2 - Результаты оптимизации синтеза соединения 5с.

Реакция	Катализатор, 3.9 моль%	Лиганд, 3.9 моль%	Основание, 1.4 экв.	Растворитель	[%] ^а , выход продукта, в %
1.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	толуол	12,1
2.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	ксилол	43,0
3.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	59,0
4.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ДМФ	0,0
5. ^b	Pd ₂ (dba) ₃	<i>Pt</i> Bu ₃ XHBF ₄	Cs ₂ CO ₃	ДМФ	24,2
6.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	ксилол	0,0
7.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	<i>t</i> -бутанол	58,0
8. ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	K ₂ CO ₃	диоксан	80,0
9.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	KHMDS	диоксан	0,0
10.	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	NaOtBu	диоксан	0,0
11. ^c	Pd ₂ (dba) ₃	XPhos	Et ₃ N	диоксан	4,1
12. ^d	-	-	-	метанол	0,0

ЯМР 1H (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц (рис. 4.a): 2.32 (д, 4J=3.7, 3H, CH₃), 6.90-6.96 (м, 1H, CHAr), 7.15-7.21 (м, 3H, CHAr), 7.26-7.32 (м, 2H, CHAr), 7.68 (д, 4J=2.2, 1H, CHAr), 8.64 (с, 1H, NH), 8.69 (д, 3J=9.0, 1H, CHAr). ЯМР 13C (CD₃SOCD₃) δ, м.д., Гц(рис. 4.b): 16.7 (CH₃), 107.7 (CHAr), 115.2 (CHAr), 117.9 (CHAr), 119.3 (CHAr), 120.9 (CHAr), 126.5 (CAp), 127.9 (CAp), 129.2 (CHAr), 142.0 (CAp), 143.1 (CAp), 143.4 (д, 1J=241.1, C-F), 144.8 (д, 2J=16.4, C-CH₃), 153.0 (д, 2J=27.4, CO), 154.9 (д, 4J=3.6, CAp). ЯМР 19F (CD₃SOCD₃), δ, м.д., Гц (рис. 4.c): -159.8 (с, 1F).

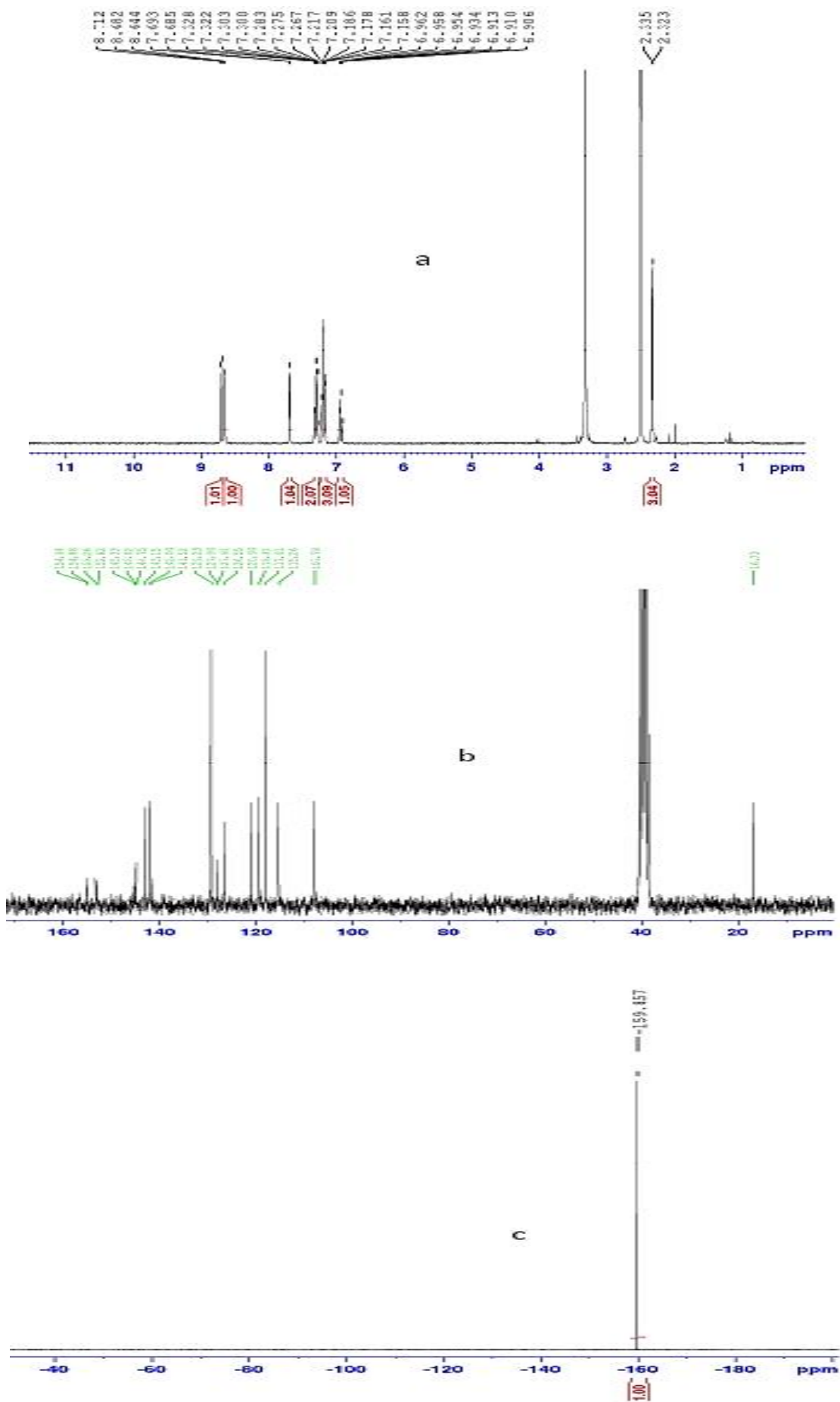


Рисунок 4 - Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-фениламино-3-фторо-4H-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-она в CD_3SOCD_3

На следующем этапе нашего эксперимента была исследована эффективность реакции Бухвальда-Хартвига при ранее оптимизированных условиях. Анилины, содержащие электронно-донорные заместители, а также незамещенные анилины продемонстрировали высокую реакционную активность, показывая высокие выходы целевых продуктов. В отличие от них, анилины с электронно-акцепторными фторсодержащими группами продемонстрировали более низкий выход продукта (5g), который составил всего 60%. Предполагается, что это связано с пониженной нуклеофильностью фторзамещённых анилинов, что ограничивает их способность к эффективному взаимодействию.

Самый высокий выход (89%) был получен при реакции N-метиланилина с исходным соединением 3, что привело к образованию целевого продукта 5d. Это демонстрирует, что введение метильной группы в анилиновое кольцо способствует повышению выхода продукта.

Кроме того, мы исследовали реакционную способность других аминов, таких как морфолин и N-метил-бензиламин. Оба этих амина успешно вступили в реакцию, образуя соответствующие продукты 5a и 5b с выходами 43% и 65% соответственно, что также подтверждает многообразие применимых аминов в реакции Бухвальда-Хартвига (схема 5).

Эти результаты указывают на значительную зависимость выхода реакции от природы используемых аминов, что открывает возможность для дальнейшей оптимизации условий с целью повышения эффективности процесса для соединений с различными функциональными группами.

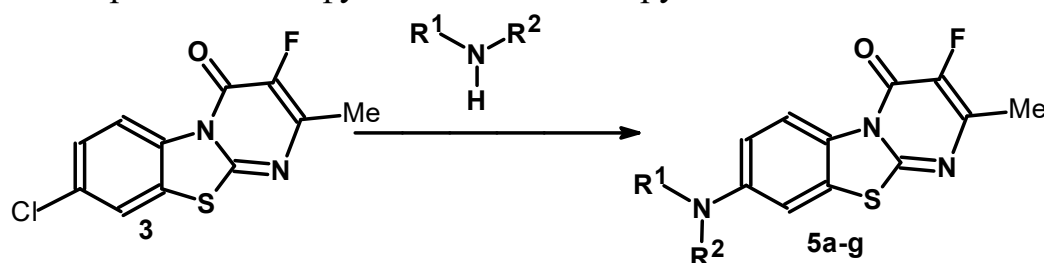


Схема 5 - Получение целевых продуктов **5a-g** из **3** в условиях реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига. **5a-g**: **a**) $R^1=R^2=(C_2H_4)_2O$; **b**) $R^1=Me$, $R^2=CH_2C_6H_5$; **c**) $R^1=H$, $R^2=C_6H_5$; **d**) $R^1=Me$, $R^2=C_6H_5$; **e**) $R^1=H$, $R^2=4-MeC_6H_4$; **f**) $R^1=H$, $R^2=4-FC_6H_4$; **g**) $R^1=H$, $R^2=3,4,5-(OCH_3)_3C_6H_2$

Реакция, изображенная уравнением $3 + B1 \rightarrow 5$, проходит через определенный путь в каталитическом цикле Бухвальда-Хартвига (иллюстрация на рис. 5). Первоначально пре-каталитический комплекс $LnPd0$ (где n равен 1 или $L = XPhos$) подвергается оксидативному связующему взаимодействию с соединением 3 (Het-Cl), получая промежуточный A1. В последствие координации B1 с A1 в присутствии базы приводит к образованию депротонированных видов C1, которые впоследствии преобразуются в D1. В этом счете, регенеративное устранение D1 дает желаемый продукт 5, характеризующийся установлением связки C-N и восстановлением активной форм катализатора.

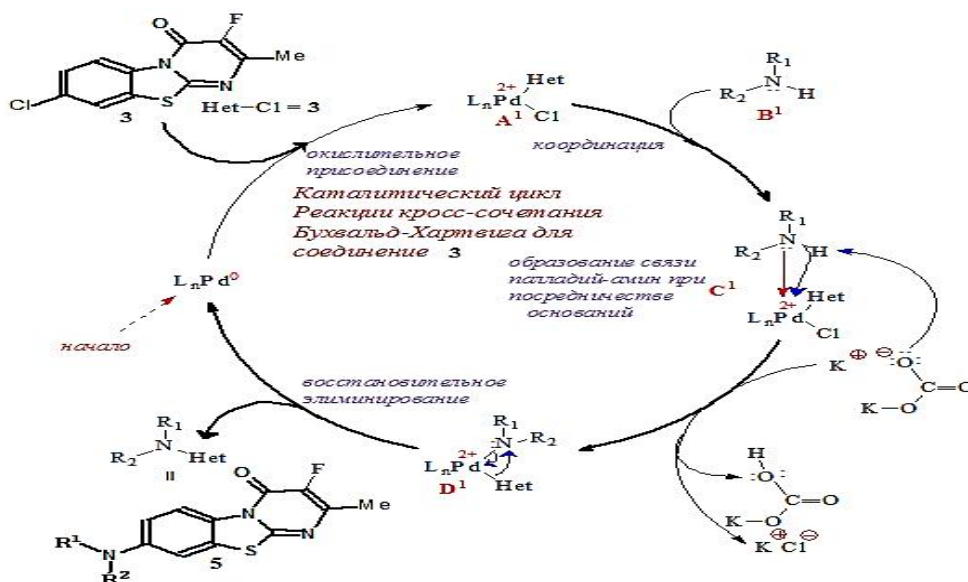


Рисунок 5 - Каталитический цикл реакции кросс-сочетания Бухвальда-Хартвига для получения соединения **5** из **3**.

1.3. Реакция Соногаширы для синтеза производных 8-хлор-3-фторо-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она (**3**)

Далее мы исследовали реакцию Соногаширы для соединения **3** с терминальными алкинами. Используя условия, ранее разработанные нами для аналогичных молекул, удалось получить целевые продукты **6a-c** с умеренными и хорошими выходами (схема **6**). Эти результаты подтверждают эффективность выбранной методики для синтеза подобных соединений с использованием реакции кросс-сочетания, что открывает возможности для дальнейших модификаций и применения в различных химических исследованиях.

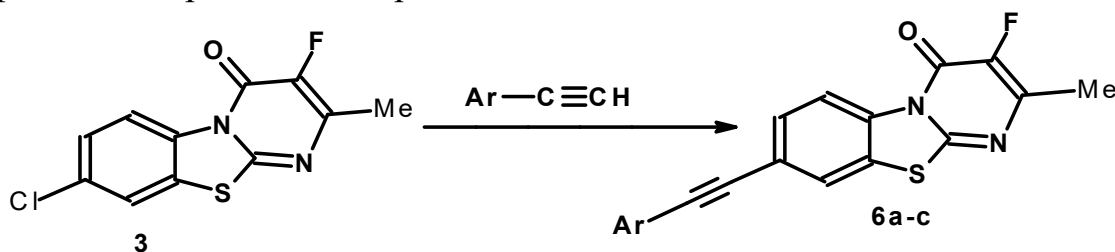


Схема 6 - Получение целевых продуктов **6a-c**. Ar = **a**) C₆H₅; **b**) 4-MeC₆H₄; **c**) 4-tBuC₆H₄. Условия: Алкинарил (1.5 эквивалент), Pd(OAc)₂ (4.0 моль%), XPhos (8.0 моль%), K₂CO₃ (2.1 эквивалент), ДМФА (растворитель), 100°C, 16 ч.

Все синтезированные соединения молекулярные структуры были подтверждены данными ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии. На спектрах ЯМР соединения **5a** в CDCl₃, (рис. **6**) были обнаружены следующие химические сдвиги ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рис. **6.a**): 2.42 (д, ⁴J=3.6, 3H, CH₃), 7.35-7.40 (м, 3H, CHAr), 7.52-7.56 (м, 2H, CHAr), 7.67 (дд, ³J=8.6, ⁴J=1.7, 1H, CHAr), 7.79 (д, ⁴J=1.8, 1H, CHAr), 9.01 (д, ³J=8.7, 1H, CHAr). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д., Гц (рис. **6.b**): 17.3 (CH₃), 87.7 (CC≡C), 91.6 (CC≡C), 119.6 (CHAr), 122.5 (C_{Ar}), 123.0 (C_{Ar}), 124.8 (CHAr), 125.6 (C_{Ar}), 129.1 (CHAr), 128.7 (CHAr), 131.1 (CHAr), 131.5 (CHAr), 134.9 (д, ⁴J=2.4, C_{Ar}), 144.3 (д, ¹J=244.2, C-F), 146.3 (д,

$^2J=16.9$, C-CH₃), 154.4 (д, $^2J=27.9$, CO), 161.3 (C_{Ar}), ^{19}F ЯМР (CDCl₃), δ , м.д., Гц (рис. 6.с): -157.4 (с, 1F).

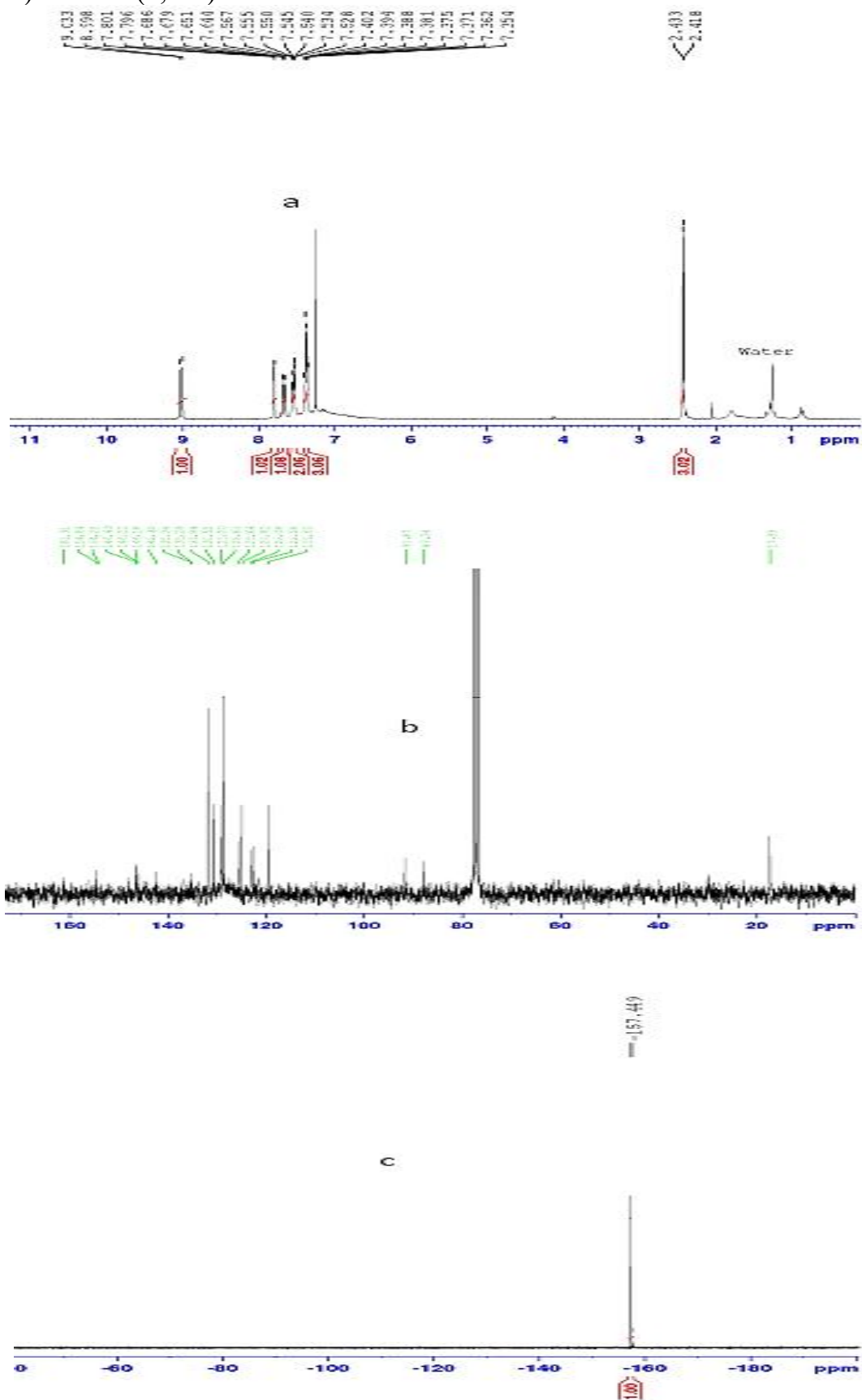


Рисунок 6 - Спектр ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F 8-фенилэтинил-3-фторо-4H-пиримидо [2,1-b][1,3]бенз-отиазол-4-она в CDCl₃.

Механизм кросс-сочетания Соногаширы, свободного от меди, включает два взаимосвязанных каталитических цикла: цикл А (Pd^0) и цикл Б (Pd^{2+}), как это представлено на схеме рисунка 7. В цикле А ключевым этапом является окислительное присоединение (ОП) палладиевого комплекса LnPd^0 к исходному соединению 3, что инициирует формирование комплекса А. Этот процесс активирует гетерил-галидный субстрат, подготавливая его для дальнейших стадий реакции. Параллельно, в цикле Б происходит активация фенилацетиленов, приводящая к образованию моноацетилпроизводных и биацетилзамещенных комплексов палладия.

Оба образовавшихся активированных комплекса, обозначенные как А и В, принимают участие в стадии трансметаллирования, что приводит к формированию промежуточного комплекса С. На завершающей стадии каталитического цикла происходит восстановительное элиминирование, в результате которого синтезируются целевые продукты ба-е. Одновременно происходит регенерация палладиевого катализатора до состояния Pd^0 , что позволяет продолжать каталитический цикл без потери активности катализатора.

Этот механизм демонстрирует высокую эффективность реакции Соногаширы, свободной от меди, благодаря включению двух циклов, которые совместно способствуют быстрому и селективному синтезу целевых продуктов.

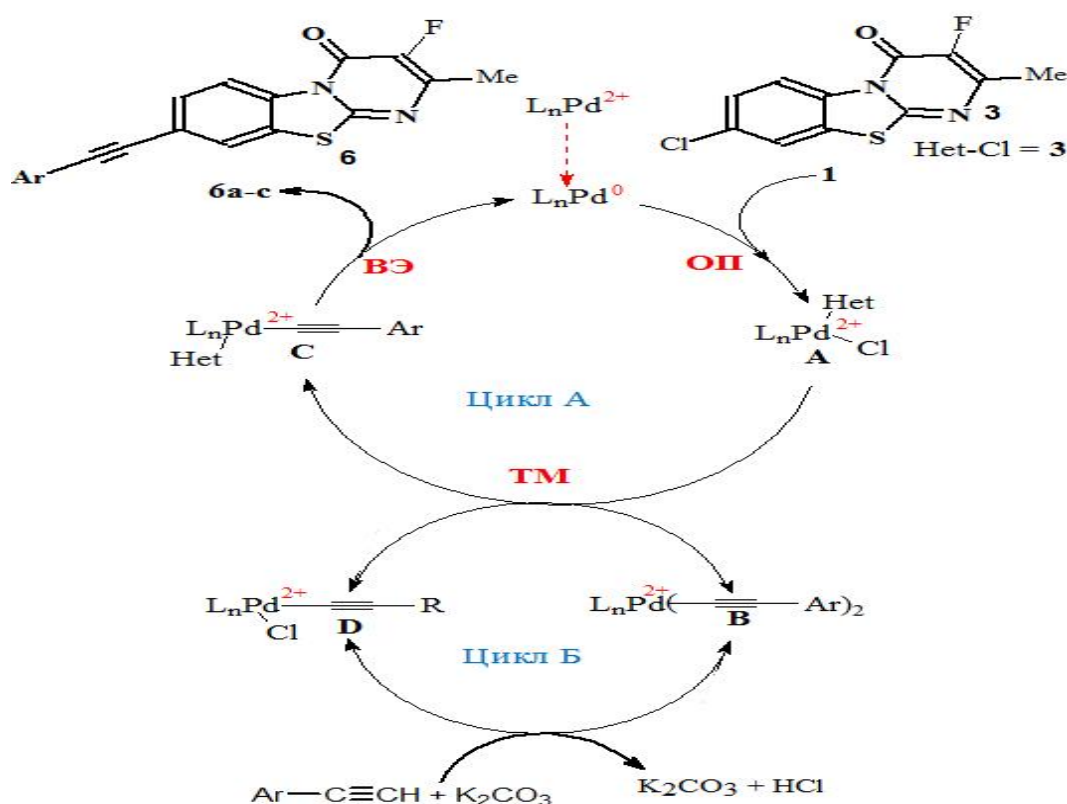


Рисунок 7 - Механизм свободной от меди реакции образования соединений ба-е из 3 по методу Соногаширы

В процессе реакции происходит последовательное прохождение через три ключевые стадии: ОП (окислительное присоединение), ТМ (трансметаллирование), и ВЭ (восстановительное элиминирование). Лигандом является Xphos, а n=2. В цикле А происходит активация гетерил-галидного субстрата с образованием комплекса, в то время как в цикле Б фенилацетилены активируются, что приводит к завершению реакции и образованию целевых продуктов.

1.4. Биологическая активность

В ходе исследования ингибирующих свойств 3-фторозамещенных 4Н-пиримидо[2,1-b][1,3]бензотиазол-4-онов в отношении моноаминоксидаз (МАО) был применён анализ на основе перекиси водорода с использованием набора Amplex Red и p-тирамина. В качестве контрольных соединений использовались клоргилин для МАО-А (с IC₅₀ 0,0045±0,0003 мкМ) и селегилин для МАО-В (с IC₅₀ 0,0196±0,001 мкМ). Результаты показали, что синтезированные соединения демонстрируют различную степень ингибирования, причём многие из них проявили как умеренную, так и высокую активность против МАО-А.

Таблица 3 - Активность ингибирования соединений **4a-l**, **5a-h** и **6a-d** на моноаминах оксидазы

Соединение	МАО-А	МАО-Б
4a	2.83±0.021	1.81±0.031
4e	2.72±0.081	4.94±0.071
4f	22.3±0.091	1.22±0.051
4g	26.91%	4.08±0.041
4i	14.3±0.011	1.06±0.051
4j	1.96±0.081	1.01±0.011
4l	1.66±0.011	40.0%
5a	16.9±0.011	4.03±0.021
5b	6.81±0.062	45.2%
5c	2.44±0.052	5.81±0.011
5d	10.6±0.071	1.38±0.011
5e	46,9%	39.8%
5g	14.9±0.091	1.59±0.09
5h	1.68±0.051	48.2%
6a	2.39±0.011	1.42±0.09
6b	5.07±0.061	42.3%
Клоргилин	0.0046±0.00031	61.35±1.131
Селегилин	67.24±1.021	0.0196±0.0011
IC ₅₀ - концентрация, при которой ингибируется 50% фермента. Если процент ингибирования составляет меньше, чем 50%, приводится процент ингибирования IC ₅₀ ± SEM (μM)/% ингибирования		

Наибольшую активность в ингибировании MAO-A продемонстрировали соединения 4j, 4l и 6h, для которых значения IC50 составили 1,95±0,08, 1,66±0,01 и 1,69±0,05 мкМ соответственно (табл. 3). Особенно выделялось соединение 4l с метильной группой в 8-м положении, показавшее наилучший результат среди всех исследованных. При этом соединения 4l и 5h проявили селективное действие на MAO-A, в то время как 4j эффективно ингибировало как MAO-A, так и MAO-B.

Соединения 4a, 4f, 4i, 4j, 5d, 5g и 6a показали хорошую ингибирующую активность против MAO-B. Наиболее мощными ингибиторами MAO-B оказались соединения 4i и 4j с IC50 1,06±0,05 и 1,02±0,01 мкМ соответственно. Остальные соединения, такие как 4f, 5g, 6a, 4a и 5d, также показали значительную активность против MAO-B, с IC50, варьирующимися в диапазоне 1,21-1,80 мкМ. Примечательно, что соединения 4i и 5g продемонстрировали высокую селективность в отношении MAO-B по сравнению с MAO-A.

Присутствие фторсодержащих групп оказало значительное влияние на ингибирование MAO-B, усиливая активность соединений. Замена метильных или метокси-групп на фтор привела к усилению ингибирования и повышению селективности в пользу MAO-B. Эти данные подтверждают потенциал исследуемых соединений как перспективных кандидатов для дальнейших разработок в области ингибиторов моноаминоксидаз.

1.5. Прогноз физико-химических свойств полученных соединений, касающихся абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME)

В рамках исследования была проведена оценка способности 8-функционализированных-3-фторзамещенных-4H-пиримидо[2,1b][1,3] бензотиазол -4-онов проникать через гематоэнцефалический барьер (BBB), а также их лекарственных свойств. Для прогноза физико-химического профиля и параметров ADME (абсорбция, распределение, метаболизм и выведение) была использована программа Molinspiration, которая предоставила предварительные данные о потенциальной биодоступности и проницаемости данных соединений. Результаты исследования представлены в таблице 4, где приведены ключевые параметры, такие как LogP, молекулярная масса, число доноров и акцепторов водородных связей, а также топологическая полярная поверхность (TPSA), что позволило сделать прогнозы относительно способности соединений проникать через BBB и их пригодности для дальнейшего применения в медицинских целях.

Анализ полученных данных показал, что лишь два из исследованных соединений не соответствуют первому правилу Липински, так как их LogP превышает значение 5. Это свидетельствует о том, что данные соединения, вероятно, способны проходить через клеточные мембраны и могут проникать в центральную нервную систему (ЦНС). Показатель топологической полярной поверхности (TPSA) для этих соединений варьируется в пределах от 34,38 до 74,11 Å², что подтверждает их потенциальную проницаемость через гематоэнцефалический барьер (BBB).

Дополнительно было проведено моделирование молекулярных взаимодействий, которое подтвердило способность соединений взаимодействовать с ферментами-мишенями. Так, было выявлено, что соединения 4l и 5h эффективно связываются с активными участками MAO-A, а соединения 4i и 4j проявляют значительную активность в отношении MAO-B. Для моделирования использовались рентгеноструктурные данные кристаллов человеческих моноаминоксидаз: 2Z5Y для MAO-A и 2V5Z для MAO-B.

Результаты моделирования продемонстрированы в приложении (рисунки П1-П5), что подтверждает перспективность исследуемых соединений для дальнейшего развития в качестве ингибиторов этих ферментов.

Таблица 4 - Прогнозирование физико-химических свойств исследованных соединений в контексте их ADME-профиля, что включает оценку проницаемости через гематоэнцефалический барьер и других параметров, влияющих на их лекарственную эффективность.

Соединение	LogP	TPSA (Å ²)	MM (Да)	nOH	nOHNH м/моль)	nвр.с	Объем
4a	4.38	34.39	310.36	3	0	1	255.84
4e	5.29	34.39	338.42	3	0	2	289.21
4i	4.54	34.59	328.35	3	0	1	260.77
4j	5.27	34.59	378.36	3	0	2	287.14
4l	3.03	34.59	248.29	3	0	0	200.98
5a	2.53	46.86	319.37	5	0	1	262.57
5c	4.57	46.42	325.38	4	1	2	268.25
5h	4.20	74.12	415.46	7	1	5	344.88
6a	4.01	34.39	334.39	3	0	0	277.99

LogP - логарифм порции коэффициента октан/вода;
 TPSA - площадь топологической полярной поверхности;
 MM - молекулярная масса;
 nOH - количество акцепторных связей;
 nOHNH - количество донорных связей;
 nвр.с - количество вращающихся связей;
 молекулярный объем (см³/моль).

Этот комплексный подход к изучению биологической активности, включающий как физико-химический анализ, так и молекулярное моделирование, позволил глубже понять взаимодействие соединений с ферментами-мишенями, что может служить основой для дальнейших исследований и разработки новых лекарственных средств.

ВЫВОДЫ

1. Были разработаны и оптимизированы методы функционализации 8-хлоро-3-фторо-2-метил-4Н-пиримида[2,1-б][1,3]бензотиазол-4-она, которые нашли успешное применение в различных областях, включая каталитические реакции кросс-сочетания. К таким реакциям относятся Сузуки-Мияура, Соногашира и Бухвальд-Хартвиг, позволяющие эффективно модифицировать структуру соединений для получения целевых продуктов с широким спектром применения в органическом синтезе. Эти реакции обеспечивают высокую эффективность получения целевых продуктов и расширяют возможности использования данного соединения в синтетической химии.

2. Реакция между 8-хлоро-3-флуоро-2-метил-4Н-пиримида[2,1-б][1,3]бензотиазол-4-она и разными арил или аминоарил-ацетилэнами приводит к соответствующим замененным дериватам 8-заместимых-3-флуоро-2-метил-4Н-пиримида[2,1-б][1,3]бензотиазол-4-она, что приводит к удовлетворительным и исключительным результатам.

3. Синтезированные производные были исследованы на предмет их ингибирующей активности в отношении моноаминоксидаз А и В. Большая часть этих соединений проявила значительное ингибирование ферментов даже при низких микромолярных концентрациях. Результаты экспериментов оказались многообещающими, поскольку соединения продемонстрировали высокую активность в ингибировании как MAO-A, так и MAO-B, что открывает перспективы для их дальнейшего изучения и разработки как потенциальных терапевтических агентов, направленных на регуляцию этих ферментов.

4. Показано, что результаты *in vitro* тестов полностью согласуются с данными, полученными в ходе молекулярного моделирования для ингибирования моноаминоксидазы А и В. Это подтверждает точность и надежность выполненных расчетов, демонстрируя, что модели могут предсказывать поведение соединений в реальных биологических условиях, что делает их полезными для дальнейших исследований и разработки терапевтических агентов.

5. Найдено, что данные производные могут служить многообещающей отправной точкой для разработки новых ингибиторов MAO-B. Эти соединения демонстрируют потенциал для дальнейшего исследования и оптимизации, что делает их перспективными кандидатами в разработке эффективных терапевтических средств, нацеленных на ингибирование моноаминоксидазы В.

Основные результаты диссертации отражены в следующих публикациях:

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации:

1. Амрохонов, А.С. Синтез 3-фторо-2-метил-8-фенилэтинилзамещенных 4Н-бензо [4,5] тиазоло [3,2- а] пиримидин-4-она по свободно от меди реакции Соногаширы / А.С. Амрохонов, Б. Джафари, М.Дж. Халикова, С. Халикова, П.

Лангер, С.Ш. Сафаров // Известия НАН Таджикистан, отделения физико-математических, химических, геологических и технических наук. – 2023. – №1(190). – С. 30-39.

2. **Амрохонов, А.С.** Синтез 3-фторо-8-аминозамещенных-2-метил-бензо [4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов по Бухвальду Хартвигу / А.С. Амрохонов, М.Дж. Халикова, С. Халикова, Ш.Р. Самихов, С.Ш. Сафаров // Вестник Таджикского Национального Университета. Серия естественных наук. – 2023. – № 1. – С. 276-288.

3. **Амрохонов, А.С.** Синтез 3-фторо-8-арилзамещенных-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидина / А.С. Амрохонов, Б. Джафари, М. Дж. Халикова, С. Халикова, Ш.Р. Самихов, П. Лангер, С.Ш. Сафаров // Вестник Таджикского Национального Университета. Серия естественных наук. – 2022. – № 3. – С. 314-326.

4. **Амрохонов, А.С.** Синтез и ингибирующее свойство 8-замещенных-3-фторо-2-метил-бензо [4,5][1,3]тиазоло [3,2-а] пиримидинов / А.С. Амрохонов, С.С. Мамадшоева, Б. Джафари, М.Дж. Халикова, А.А. Саидов, И.Ф. Рахимов, Ш.Р. Самихов, П. Лангер, С.Ш. Сафаров // Наука и инновация. – 2022. – №1. – С. 116-128.

Статьи, опубликованные в материалах международных и республиканских конференций, симпозиумах, форумах и семинарах:

5. **Амрохонов, А.С.** Синтез и биологическое свойство новых производных 8-хлор -3-фторо-2-метил-бензо[4,5][1,3]тиазоло[3,2-А] пиримидина / А.С. Амрохонов, С.Ш. Сафаров // III Международной научной конференции «Инновационное развитие науки». – Душанбе. – ЦИИТ НАН Таджикистан. – 2024. – С.12-14.

6. **Амрохонов, А.С.** S и N - Методы синтеза бензо [4,5][1,3] тиазоло [3,2-а] пиримидинов / А.С. Амрохонов // Материалы международной научно-практической Конференции на тему «Интеграция науки и производства в процессе широкого использования современных технологий – основа инновационно-технологического развития производства страны», пройдет в контексте реализации стратегической цели страны и 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук на 2020-2040. – Куляб. – ИТМИК. – 2024. – С.119-123.

7. **Амрохонов, А.С.** S и N - Синтез 3-фторо-8-арилзамещенных-2-метил-бензо [4,5][1,3] тиазоло [3,2-а] пиримидина / А.С. Амрохонов, М. Абдуллоева, Г.Ш. Шокировав, С.Ш. Сафаров // Материалы международной научно-практической Конференции на тему «Современные подходы к совместному освоению технологий и возможности космического пространства в обеспечении технологического, инновационного развития и цифровизации экономики в контексте реализации стратегических задач государства», посвященная 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук на 2020-2040. – Куляб. – ИТМИК. – 2023. – С.89-93.

8. Абдуллоева, М.Д., Биологическая активность 7-оксо- и 5-оксо-1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидинов / М.Д. Абдуллоева, С.Ш. Сафаров, А.С.

Амрохонов, Б. Шоев // Материалы международной научно-практической Конференции на тему «Современные подходы к совместному освоению технологий и возможности космического пространства в обеспечении технологического, инновационного развития и цифровизации экономики в контексте реализации стратегических задач государства», посвященная 20-летию изучения и развития естественных, математических и точных наук на 2020-2040. – Куляб. – ИТМИК. – 2023. – С.78-84.

9. **Амрохонов, А.С.** Органическая химия применение реакции кросс-сочетания аминирования бухвальда-хартвига / А.С. Амрохонов, С.С. Мамадшоева, Б. Джафари, М.Дж. Халикова, С. Халикова, Ш.Р. Самихов, П. Лангер, С.Ш Сафаров // Материалы, Республиканской научно-практической конференции на тему «Приоритетных направления развития производства и конкурентоспособности агропромышленного комплекса Республики Таджикистан» в условиях ускоренной индустриализации страны и объявления 2022-2026 гг. годами индустриального развития. – Куляб. – ИТМИК. – 2022. –С. 112-119.

10. **Амрохонов, А.С.** S и N - содержащих гетероциклы как скаффолды для палладий-катализируемая реакция Сузуки-Мияуры / А.С. Амрохонов, Ф.А. Рахимов, Б. Джафари, М.Дж. Халикова, П. Лангер, С.Ш. Сафаров // Республиканская конференция. «Роль и значение цифровых технологий и искусственного интеллекта в развитии машиностроения, строительства, энергетики, химии, пищевой и легкой промышленности». – 2022. – Куляб. – ИТМИК. – 2022. – С.169-172.

11. **Амрохонов, А.С.** Производные 8-Хлор -3-Фторо-2-Метил-Бензо [4,5] [1,3] тиазоло [3,2-а] пиримидина как ингибиторы MAO-A и MAO-B / А.С. Амрохонов, С.С. Мамадшоева, И.З. Наимов, Б. Джафари, М.Дж. Халикова, А.А. Саидов, И.Ф. Рахимов, Ш.Р. Самихов, П. Лангер, С.Ш. Сафаров // Республиканской научно-практической конференция. «Фундаментальная наука - основа совершенствования технологий и материалов». – Душанбе. – ЦИИТ НАН Таджикистан. – 2021. –С. 9-11.