

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 73.1.002.03  
НА БАЗЕ ГНУ «ИНСТИТУТА ХИМИИ им. В.И.НИКИТИНА  
НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ НАУК ТАДЖИКИСТАНА»  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 07.04.2025г., протокол №04

О присуждении Амрохонову Авзалхону Сарахоновичу гражданину Республики Таджикистан, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация на тему: «Синтез 3-фторо-8-замещенных-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-b] [1,3] бензотиазол-4-она и их ингибирующие свойства в отношении МАО» (Моноаминоксидазы), по специальности 1.4.3 – Органическая химия (химические науки) принята к защите 16 декабря 2024 г. (протокол №12) диссертационным советом 73.1.002.03, созданным на базе ГНУ «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана», (734063, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2, приказ Минобрнауки РФ от 25.05.2022 г., №529/нк.).

Соискатель Амрохонов Авзалхон Сарахонович, 1964 года рождения, в 1987 году окончил Душанбинский государственный педагогический институт имени Т.Г. Шевченко в городе Душанбе по специальности «химия-биология». В настоящее время соискатель работает преподавателем на кафедре «Технология лекарственных форм и медицинской биохимии» Института технологий и инновационного менеджмента города Куляб.

Диссертация выполнена на кафедре «Технология лекарственных форм и медицинской биохимии» Института технологий и инновационного менеджмента города Куляб Министерство промышленности и новых технологий Таджикистана.

**Научный руководитель:** Сафаров Сайфидин Шахобидинович - доктор химических наук, заведующей лаборатории “Обогащения руд” ГНУ “Институт химии им. В.И. Никитина” Национальной академии наук Таджикистана.

**Официальные оппоненты:**

**Файзилов Икром Усманович** - доктор химических наук, профессор кафедры “Биоорганической и физколлоидной химии” ГОУ Таджикского государственного медицинского университета им. Абуали ибни Сино;

**Гулов Тоир Ёрович** - кандидат химических наук, доцент кафедры “Органическая химия” Таджикского государственного педагогического университета имени Садриддина Айни.

**Ведущая организация:** Таджикский национальный университет, химический факультет, кафедра Органической химии (Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки 17), в своём положительном заключение (протокол №9 от 11.03.2025г), подписанном Кодировым Муродом Зокировичем - кандидатом химических наук, заведующим кафедрой «Органическая химия» и

кандидатом химических наук, доцентом Саидовым С.С. указала, что наиболее важными результатами диссертационной работы Амрохонова А.С., обеспечивающие новизну исследований являются: Благополучно синтезированы 23 новых соединения на основе бензо[4,5]тиазоло[1,2-а]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. В результате удалось получить разнообразные производные бензотиазолопиримидина с высоким выходом и стабильностью, что открывает перспективы для дальнейшего использования данных соединений в различных биологических и фармацевтических приложениях. Строение свойства синтезированных соединений подтверждены методами масс-спектрометрии, хроматографии и ЯМР спектроскопии.

В целом, диссертационная работа Амрохонова А.С. является значимым научным достижением, существенным вкладом в органическую химию гетероциклических соединений, надёжной научной основой для разработки новых способов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений на основе синтез 3-фторо-8-замещённых-2-метил-4Н-пиримидо [2,1-*b*] [1,3] бензотиазол-4-она.

По своему содержанию и объёму, актуальности, теоретической и практической значимости работа Амрохонова Авзалхон Сарахоновича отвечает критериям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 г. № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель достоин присуждения ему искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3- органическая химия.

**Соискатель имеет** более 15 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 11 работ, из них в рецензируемых научных изданиях 3 работы. Опубликованные публикации отражают основные положения и выводы диссертации, свидетельствуют о личном вкладе автора. Общий объем научных изданий: 11.25 п.л. по теме диссертации 8.22 п.л..

#### **Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:**

1. Амрохонов, А.С. Синтез 3-фторо-2-метил-8-фенилэтинилзамещённых -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-аминозамещённых-2-метил-бензо [4,5][1,3]тиазоло[3,2-а]пиримидин-4-онов по Бухвальду Хартвику / 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.

**На диссертацию и автореферат поступило 5 положительных отзывов. Отзывы представили:**

1. **Турабджанов С.М.**, доктор технических наук, профессор, академик Академии наук Республики Узбекистан, ректор Ташкентского государственного университета имени Ислама Абдуганиевича Каримова. Отзыв без замечаний.
2. **Хасанова Л.С.**, кандидат химических наук, научный сотрудник Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН. По автореферату имеются следующие замечания: 1). Имеются некоторые неудачные («жаргонные») выражения, такие как «кросс-сочетательных реакций» (стр. 7), «деривативам» (стр. 24). 2). Не везде указаны выходы целевых продуктов (схема 3 на стр. 12; схема 6 на стр. 18).
3. **Хандамов Д.А.**, доктор химических наук, профессор кафедры "Основной органической синтез» Ташкентский химико-технологический институт. Отзыв положительный. Замечаний нет.
4. **Шолидодов М.Р.**, кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории коллоидной химии нефти Федерального государственного бюджетного учреждения Институт науки химии нефти Сибирского отделения Российской академии наук (ИХН СО РАН). Вместе с тем, следует отметить следующие замечания и вопросов.
  - 1) В каких конкретно областях были применены разработанные методы (помимо "каталитических реакций кросс-сочетания")? Примеры.
  - 2) Насколько селективны соединения в отношении MAO-A и MAO-B? Отношение ингибирующей активности MAO-A к MAO-B и наоборот.
  - 3) Какое программное обеспечение использовалось для моделирования? и какие структуры MAO-A и MAO-B использовались для моделирования (PDB ID)?
5. **Бобокалонов Дж.Т.**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лабораторий высокомолекулярного соединения Институт химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана. Несмотря на все достоинства работы, в автореферате обнаружены некоторые моменты, которые могли бы быть улучшены:
  - Биологическая оценка ограничивается тестированием ингибирования MAO. Расширение спектра исследований, включающее оценку противовоспалительной, противомикробной или противовирусной активности, позволило бы получить более полное представление о

фармакологическом потенциале синтезированных производных.

- Также следует обратить внимание на недостаточную детализацию результатов молекулярного моделирования, направленного на выяснение механизмов взаимодействия соединений с активными центрами ферментов.
- Наконец важным моментом является и отсутствие информации по оценке токсичности синтезированных производных. В современных исследованиях, направленных на разработку новых лекарственных средств, крайне важно не только установить активность соединений, но и провести первичную оценку их безопасности, что позволит избежать потенциальных рисков при дальнейшем клиническом применении. Более детальное рассмотрение данного вопроса могло бы обогатить работу и повысить его практическую значимость.

Все замечания носят рекомендательный характер.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они имеют высокие достижения в данной отрасли науки, публикации в соответствующей сфере исследования и способны определить научную новизну и практическую ценность диссертации.

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

**разработаны** методы 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.

**предложен** оригинальный способ функционализации 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с применением палладий катализируемых реакции кросс-сочетаний Сузуки-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы. Эти методы показали высокую толерантность в реакциях 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с различными арилами, аминами и фенилацетиленами.

**показан** что а) для получение 3-фторо-8-арилзамещенных-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она наиболее оптимальным условий реакции является применение  $\text{Pd}_2(\text{OAc})_2$  в качестве катализатора, XPhos в качестве лиганда,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  как основания и смеси диоксан:вода в качестве растворителя;

б) для получение 3-фторо-8-аминозамещенных-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она наиболее оптимальным условий реакции является применение  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  как катализатор, XPhos-лиганд,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -оснавание, в среде 1,4-диоксана и с добавлением небольшого количества  $\text{PhB}(\text{OH})_2$  для преобразование  $\text{Pd}(\text{II})$  в  $\text{Pd}(0)$ ;

в) для получение 3-фторо-8-фенилацетилензамещенных-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она наиболее оптимальным условий для проведение реакции оказались применение Алкинарил (1.5 эквивалент),  $\text{Pd}(\text{OAc-катализатор})_2$  (4.0 моль%), XPhos (8.0 моль%)-лиганд,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.1 эквивалент)-

основание, ДМФА (растворитель), 100°C, 16 ч.

**выявлено**, что в условиях реакции арилирование 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с различными фенилбороновыми кислотами, фенилборонивые кислоты, содержащие электронно-донорные заместители, обеспечивают более высокий выход целевого продукта по сравнению с производными, содержащими электронно-акцепторные заместители; в условиях реакции 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с различными анилинами, 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 целевого продукта; в условиях реакции 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с различными фенилацетиленами, фенилацетилены имеющие и не имеющие заместители привели к хорошему выходу целевого продукта, в то время как фенилацетилены имеющие объемные заместители привели к умеренному выходу.

**доказано**, что реакционная способность 3-фторо-8-хлор-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она с различными арилами, аминами и фениламинами зависит от структуры исходных соединений арилов, анилинов и фенилацетиленов а также от стерических препятствий.

**установлено**, взаимосвязь между структурой синтезированных соединений и ингибирующего потенциала против обеих изоформ МАО.

**доказано**, что применение предварительного прогнозирования с использованием искусственного интеллекта (компьютерное моделирование, виртуальный скрининг, *in silico*) полностью совпадает с проведенным *in vitro* тестов.

**введены** новые понятия: зависимость структура от реакционной способности и взаимосвязь между структурой и биологической активности при синтезе и изучение биологической активности 3-фторо-8-замещенных-2-метил-4Н-пиримидо[2,1-*b*][1,3]бензотиазол-4-она.

**Практическая значимость работы.** Синтезированные производные 8-хлоро-3-фторо-замещенного 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-Мияуры, Бухвальда-Хартвига и Соногаширы.

**Достоверность полученных результатов.** Полученные автором результаты не вызывают сомнений, что подтверждается независимой экспертизой опубликованных материалов в научных журналах и на международных конференциях.

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**  
для экспериментальных работ - результаты были получены на сертифицированном лабораторном оборудовании с привлечением современных физико-химических методов исследования, таких, как ИК и ЯМР -спектроскопия, элементный анализ и др.;

**теория** основана на известных методах органической химии.

**использовано** сравнение авторских данных с литературными, полученными другими исследователями по рассматриваемой тематике;

**установлено**, что полученные соискателем в ходе исследований результаты не противоречат представленным в независимых источниках по данной тематике данным;

**использованы** современные методики сбора и обработки исходной информации.

**Личный вклад автора** Амрохонова Авзалхона Сарахоновича в работе заключается в анализе литературных данных, в постановке и решении задач исследования, подготовке и проведении экспериментальных исследований в лабораторных условиях, анализе полученных результатов, в формулировке основных положений и выводов диссертации.

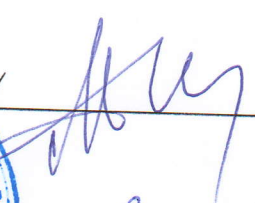
На заседании 07 апреля 2025 года диссертационный совет 73.1.002.03 принял решение присудить **Амрохонову Авзалхону Сарахоновичу** учёную степень кандидата химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия (химические науки).

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 12 человек, из них 6 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших на заседании, из 14 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за - 12, против - «нет», недействительных бюллетеней «нет».

**Зам. председателя**

**Диссертационного совета**

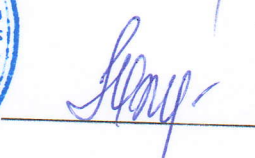


 / **Исобаев Музафар Джумаевич**

**Ученый секретарь**

**Диссертационного совета**

**Норова**

 / **Муаттар Турдиевна**

«07» апреля 2025 г.