

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационное исследование Мамадшозода Сакины Саломатшо на тему «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазола [3,2-а] пиримидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (АР)», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Органическая химия

1. Соответствие темы диссертации паспорту научной специальности.

Диссертационное исследование Мамадшозода С.С. по своему содержанию в полной мере соответствует паспорту специальности 1.4.4. Органическая химия и охватывают положения пунктов 1, 2, 3, 4, 5 и 7 (п.1. Выделение и очистка новых соединений; п.2, 3. Синтез и изучение органических соединений и их производных; п.4. Создание новых методов установления структуры молекулы; п.5. Выявление закономерностей типа «структура – свойство» и п.7. Моделирование структур и свойств биологически активных веществ).

В основной части работы представлены результаты, посвящённые разработке и оптимизации синтетических подходов к получению новых азотсодержащих гетероциклических систем тиадиазолопиримидинового ряда, исследованию их строения и физико-химических характеристик, а также установлению зависимостей типа «структура – биологическая активность» и изучению их взаимодействия с потенциальными биологическими мишенями.

Тематика работы соответствует профилю органической и медицинской химии и отвечает приоритетным направлениям развития химико-фармацевтических исследований.

2. Актуальность темы исследования.

Актуальность диссертационного исследования обусловлена необходимостью поиска новых биологически активных соединений, обладающих селективным действием на ферментативные системы организма.

Щелочные фосфатазы играют важную роль в биохимических процессах, а нарушение их активности связано с развитием различных патологических состояний, включая заболевания костной ткани, воспалительные и онкологические процессы. В связи с этим поиск эффективных ингибиторов данных ферментов является актуальной задачей современной химии и фармакологии.

Гетероциклические соединения тиадиазолопиримидинового ряда представляют собой перспективный класс веществ, обладающих потенциально широким спектром биологической активности. Однако методы их синтеза и особенности биологического действия изучены недостаточно. Поэтому разработка новых синтетических подходов и исследование биологической активности производных тиадиазолопиримидинов является научно обоснованным и актуальным направлением исследования. В настоящее время рассматриваются как перспективные фармакологические мишени, а разработка их селективных ингибиторов имеет важное значение для медицины и фармакологии. В данном контексте производные 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-

тиадиазоло[3,2-а]пиримидинов представляет собой перспективный объект научных исследований. Ограниченность сведений о методах их синтеза, структурных характеристиках и биологической активности, в том числе в отношении щелочных фосфатаз, определяет научную новизну и своевременность выбранного направления. Представленная работа соответствует современным направлениям исследований в области гетероциклических ингибиторов ферментов и ориентирована на создание новых низкомолекулярных регуляторов биологических процессов.

3. Степень научной новизны результатов диссертации и положения, выносимые на защиту.

Химия гетероциклических соединений, содержащих атомы серы и азота, является одним из активно развивающихся направлений современной органической химии. Значительное количество исследований посвящено синтезу пиримидиновых и тиазольных производных, обладающих различной биологической активностью. Однако соединения тиадиазолопиримидинового ряда остаются недостаточно изученными, особенно в аспекте их применения в качестве ингибиторов ферментативных систем. В диссертационной работе проведён анализ литературных данных по синтезу и биологической активности подобных соединений, что позволило обосновать выбор направления исследования и определить основные задачи работы.

Диссертационная работа содержит научно обоснованные положения и выводы, подтверждённые теоретическими и анализом современных научных источников.

Впервые осуществлён синтез и проведено комплексное исследование 34 ранее неописанных производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, включающих амино- и арилзамещённые структуры различного строения. Показана универсальность указанного соединения в качестве ключевого синтетического интермедиата в реакциях нуклеофильного ароматического замещения (S_NAr), а также в палладий-катализируемых процессах кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре, что существенно расширяет его синтетический потенциал и область практического применения. Разработаны и оптимизированы эффективные методики получения 2-арил- и 2-аминозамещённых производных, обеспечивающие высокие выходы целевых продуктов и воспроизводимости синтетических процедур. С применением методов молекулярного докинга охарактеризованы особенности взаимодействия синтезированных лигандов с активными центрами изоферментов щелочной фосфатазы и идентифицированы ключевые аминокислотные остатки, определяющие сродство и селективность связывания.

Положения, выносимые на защиту, отражают оригинальность использованных синтетических подходов и содержат новые данные о строении, биологической активности и механизмах взаимодействия тиадиазолопиримидиновых

производных с ферментами, что позволяет оценивать степень научной новизны диссертационной работы как значительную.

4. Степень изученности научной темы.

Химия гетероциклических соединений, содержащих атомы серы и азота, является одним из активно развивающихся направлений современной органической химии. Значительное количество исследований посвящено синтезу пиримидиновых и тиазольных производных, обладающих различной биологической активностью. Однако соединения тиадиазолопиримидинового ряда остаются недостаточно изученными, особенно в аспекте их применения в качестве ингибиторов ферментативных систем. В диссертационной работе проведён анализ литературных данных по синтезу и биологической активности подобных соединений, что позволило обосновать выбор направления исследования и определить основные задачи работы.

5. Объём и структура диссертации. Объём диссертации составляет 156 страниц компьютерного текста. В работе комплексно рассмотрены вопросы синтеза, установления строения, изучения реакционной способности и биологической активности азотсодержащих гетероциклических соединений тиадиазолпиримидинового ряда. Диссертация представляет собой завершённое научное исследование и достаточной глубиной проработки материала. Работа включает введение, литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов собственных исследований, выводы и список использованной литературы.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, раскрыты научная новизна и практическая значимость работы, приведены сведения об апробации результатов и представлены положения, выносимые на защиту.

В первой главе обобщены и проанализированы литературные данные по методам синтеза и превращения гетероциклических систем, включая палладий-катализируемые реакции кросс-сочетания, а также приведены сведения о биологической роли щелочных фосфатаз и методах оценки их активности.

Во второй главе детально описаны используемые вещества, методики синтеза и физико-химические методы анализа полученных соединений. В третьей главе представлены и интерпретированы результаты собственных исследований автора, посвящённые разработке синтетических подходов, установлению структуры соединений и анализу зависимостей «структура – биологическая активность».

В заключении сформулированы основные выводы, вытекающие из выполненного исследования.

6. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации.

Научная значимость работы состоит в дальнейшем развитии химии азотсодержащих гетероциклических соединений тиадиазолопиримидинового

ряда, а также в расширении представлений об их строении, реакционной способности и возможностях направленной структурной модификации. Выявленные закономерности синтеза и установленные зависимости «структура – активность» вносят вклад в развитие теоретических основ рационального дизайна ингибиторов ферментов и обогащают фундаментальные знания в области органической и медицинской химии.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

- разработанные синтетические подходы могут быть применены для получения библиотек гетероциклических соединений, перспективных для проведения высокопроизводительного скрининга;
- результаты молекулярного моделирования формируют основу для рационального проектирования более селективных и эффективных ингибиторов щелочных фосфатаз;
- ряд полученных соединений, проявляющих микромольные значения IC_{50} в отношении щелочных фосфатаз, может рассматриваться в качестве структур-лидеров для последующей оптимизации и проведения доклинических исследований.

Экономическая и социальная значимость обусловлена потенциальной возможностью создания на основе полученных скаффолдов новых лекарственных препаратов, предназначенных для терапии заболеваний, связанных с патологической активностью щелочных фосфатаз (заболевания костной ткани, некоторые онкологические и метаболические нарушения). Кроме того, полученные результаты и разработанные синтетические подходы могут быть использованы в образовательном процессе при подготовке специалистов в области органической и медицинской химии, способствуя развитию научного и кадрового потенциала.

7. Публикация результатов исследования по теме диссертации. По теме диссертации:

- опубликовано 7 статей в рецензируемых научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК при Президенте Республики Таджикистан;
- опубликовано 7 тезисов докладов в материалах международных и республиканских научных конференций.

Опубликованные работы отражают основные положения диссертационного исследования, включая разработку методов синтеза производных триадиазолопиримидинов, изучение их биологической активности и ингибирующих свойств в отношении щелочных фосфатаз, а также результаты молекулярного докинга.

8. Соответствие диссертации требованиям комиссии.

Автореферат диссертации соответствует требованиям Порядка присуждения учёных степеней, утверждённого постановлением Правительства Республики Таджикистан от 30 июня 2021 года, № 267.

Несмотря на значительную научную ценность и актуальность выполненного исследования, диссертационная работа содержит ряд замечаний и дискуссионных вопросов.

1. В литературном обзоре приведён значительный объём общетеоретического материала, посвящённого различным классам гетероциклических соединений. При этом анализ публикаций, непосредственно связанных с триадиазолопиримидиновыми системами и их биологической активностью, мог бы быть представлен более подробно и критически.
2. В диссертации недостаточно подробно рассмотрены механистические аспекты протекания палладий-катализируемых реакций кросс-сочетания Сузуки–Мияуры, использованных для синтеза целевых соединений. Более детальное обсуждение возможных механизмов реакций позволило бы глубже обосновать выбор условий синтеза.
3. Обсуждение результатов биологических исследований представлено преимущественно в описательной форме. Было бы целесообразно провести более развёрнутый анализ взаимосвязи «структура – биологическая активность» (SAR) с учётом влияния электронных и стерических эффектов заместителей.
4. В работе приведены результаты молекулярного докинга синтезированных соединений с активными центрами ферментов, однако отсутствует сопоставление полученных теоретических данных с экспериментальными результатами ингибирующей активности в более развернутой форме.
5. Биологические исследования ограничены *in vitro* тестированием активности соединений в отношении щелочных фосфатаз. Для более полной оценки фармакологического потенциала синтезированных соединений было бы желательно провести дополнительные исследования, включая оценку цитотоксичности и селективности действия.
6. Экспериментальная часть диссертации изложена достаточно кратко. Приведение более детализированных методик синтеза и характеристик соединений повысило бы воспроизводимость представленных результатов и научную ценность работы.
7. В тексте диссертации встречаются отдельные стилистические и редакционные неточности, а также незначительные погрешности в оформлении некоторых схем химических реакций.

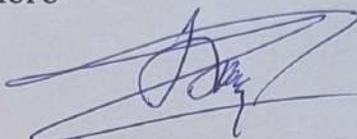
Указанные замечания и недостатки в целом не снижают качество и положительную научную оценку данной диссертации и не оказывают отрицательного влияния на её научный уровень.

В целом диссертация Мамадшозода Сакины Саломатшо на тему «Синтез производных 2-бром -7- (трифторметил)- 5- оксо-5*H*-1,3,4 триадиазоло [3,2-а] пиримидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (AP)», представленной на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4. Органическая химия выполнена на высоком научно-

методическом уровне, соответствует требованиям п. 31, 33, 34 и 35 Порядка присуждения учёных степеней от 30 июня 2021 года, № 267, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по указанной специальности.

Официальный оппонент:

доктор химических наук, профессор
кафедры органической и биологической
химии Таджикского государственного
педагогического университета
им. Садриддина Айни



Бандаев С.Г.

Адрес: 734003, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, проспект Рудаки 121
E-mail s.bandaev@mail.ru
Тел: +99290747409

Подпись профессора Бандаева С.Г. **подтверждаю**
Начальник управления кадров и специальных работ



Кодирзода С.

Адрес: 734003, Республика Таджикистан,
г. Душанбе, проспект Рудаки 121

20.02.2026 з.