

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

на диссертационную работу Мамадшозода Сакины Саломатшо на тему:
**«СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМ -7- (ТРИФТОРМЕТИЛ)- 5- ОКСО-5Н-
1,3,4 ТИАДИАЗОЛО [3,2-А] ПИРИМИДИНА И ИХ ИНГИБИРУЮЩИЕ
СВОЙСТВА В ОТНОШЕНИИ ЩЕЛОЧНЫХ ФОСФАТАЗ (АР)»**,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук
по специальности 1.4.4 - органическая химия

1. Соответствие диссертации специальности и отрасли науки

Диссертационная работа Мамадшозода С.С. по содержанию полностью соответствует паспорту специальности 1.4.4 – «Органическая химия». Основная часть исследования посвящена разработке и оптимизации методов синтеза новых азотсодержащих гетероциклических систем тиадiazолопиримидинового ряда, изучению их строения и физико-химических свойств, а также установлению связей «структура – активность» и взаимодействия с биологическими мишенями.

В работе последовательно решаются задачи, относящиеся к следующим положениям паспорта специальности: выделение и очистка новых соединений; синтез и модификация органических соединений; установление строения молекул современными физико-химическими методами; выявление закономерностей «структура – свойство»; использование методов молекулярного моделирования для биологически активных веществ. Тематика диссертации соответствует профилю органической и медицинской химии и вписывается в приоритетные направления развития химико-фармацевтических исследований.

Диссертационная работа выполнена в рамках реализации НИР Института химии им. В.И. Никитина НАН Таджикистана по теме «Синтез и исследование физико-химических свойств фторсодержащих производных тиадiazолопиримидинов (атом F в положении б), представляющих интерес для разработки новых лекарственных средств» (№ гос. регистрации ГР 0116ТJ00546).

2. Актуальность темы диссертации

Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений. Рост распространенности заболеваний, ассоциированных с нарушением фосфорного и пуринового обмена, патологией костной ткани и рядом онкологических и воспалительных процессов, обуславливает повышенный интерес к селективным ингибиторам щелочных фосфатаз. Щелочные фосфатазы (TNAP, IAP и др.) в настоящее время рассматриваются как важные фармакологические мишени, а создание их селективных ингибиторов имеет существенное значение для медицины и фармакологии.

На этом фоне малоизученный класс 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадiazоло[3,2-а]пиримидинов и их замещённых производных представляет собой перспективный объект исследований. Недостаточная разработанность методов их получения, ограниченность данных о структуре и

биологической активности, в том числе в отношении щелочных фосфатаз, делает выбранное направление научно обоснованным и своевременным. Работа органично вписывается в современную концепцию рационального дизайна гетероциклических ингибиторов ферментов и отвечает задачам разработки новых низкомолекулярных регуляторов биологических процессов.

3. Степень новизны результатов и положений, выносимых на защиту

Диссертацией получены результаты, обладающие несомненной научной новизной:

1. впервые синтезирован и исследован ряд из 34 новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, включающих амин- и арилзамещённые структуры;
2. показана универсальность 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина как ключевого интермедиата для реакций нуклеофильного ароматического замещения (SnAr) и палладий-катализируемого кросс-сочетания по Сузуки-Мияуре, что существенно расширяет его синтетический потенциал;
3. разработаны и оптимизированы эффективные методики получения 2-арил- и 2-амино-замещённых производных, обеспечивающие высокие выходы и воспроизводимость процессов;
4. впервые для данного скаффолда проведён комплексный анализ ингибирующей активности в отношении изоформ щелочной фосфатазы (h-TNAP и h-IAP), установлены структурно-активные зависимости (SAR) и выявлены наиболее перспективные соединения с микромолярными значениями IC₅₀;
5. методами молекулярного докинга показан характер взаимодействия синтезированных лигандов с активными центрами изоферментов щелочной фосфатазы, идентифицированы ключевые аминокислотные остатки, определяющие сродство и селективность связывания.

Положения, выносимые на защиту, отражают как оригинальные синтетические подходы, так и новые данные о структуре, биологической активности и механизмах взаимодействия тиадиазолопиримидинов с ферментами, что позволяет оценивать степень новизны как высокую.

4. Обоснованность и достоверность выводов и рекомендаций

Достоверность полученных результатов и сделанных на их основе выводов обоснована:

а) использованием комплекса современных физико-химических методов анализа (спектроскопия ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР, ИКС, хромато-масс-спектрометрия, элементный анализ), позволяющих однозначно подтвердить структуру всех ключевых интермедиатов и целевых соединений;

б) корректной постановкой синтетических экспериментов, оптимизацией условий проведения реакций и воспроизводимостью полученных выходов;

с) применением общепринятых методик *in vitro* для оценки ингибирующей активности в отношении h-TNAP и h-IAP, статистической обработкой результатов (IC_{50} , SEM) и использованием известных референс-ингибиторов (левамизол, L-фенилаланин);

d) использованием методов молекулярного докинга с анализом межмолекулярных взаимодействий, что даёт независимую теоретическую поддержку экспериментально установленным тенденциям в ряду синтезированных соединений.

Выводы диссертации логично вытекают из приведённых экспериментальных данных, последовательно аргументированы и не содержат внутренних противоречий. Рекомендации по практическому использованию результатов базируются на совокупности синтетических, биологических и моделирующих исследований и представляются обоснованными.

5. Научная, практическая, экономическая и социальная значимость диссертации

Научная значимость работы заключается в развитии химии азотсодержащих гетероциклов тиадиазолопиримидинового типа, расширении представлений о их структуре, реакционной способности и возможностях целенаправленной модификации. Установленные закономерности синтеза и структурно-активные зависимости вносят вклад в теорию дизайна ингибиторов ферментов и обогащают фундаментальную базу органической и медицинской химии.

Практическая значимость проявляется в следующем:

- разработанные методы синтеза могут быть использованы для получения библиотек гетероциклических соединений, перспективных для высокопроизводительного скрининга;

- ряд синтезированных соединений с микромолярными IC_{50} в отношении щелочных фосфатаз может рассматриваться как структуры-лидеры для дальнейшей оптимизации и доклинических исследований;

- результаты молекулярного моделирования создают основу для рационального дизайна более селективных и эффективных ингибиторов AP.

Экономическая и социальная значимость связана с потенциальной возможностью в перспективе разработки на основе полученных скаффолдов новых лекарственных препаратов для лечения заболеваний, ассоциированных с патологической активностью щелочных фосфатаз (патологии костной ткани, ряд онкологических и метаболических нарушений). Кроме того, полученные данные и синтетические подходы могут использоваться в образовательном процессе при подготовке специалистов в области органической и медицинской химии, способствуя укреплению кадрового и научного потенциала.

6. Публикация результатов диссертации в рецензируемых научных журналах

Основные результаты диссертационной работы Мамадшозода С.С. опубликованы в достаточном объеме. По теме диссертации:

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

Публикации отражают ключевые положения диссертации: разработку методов синтеза производных тиадиазолопиримидинов, их биологическую активность, ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз, а также результаты молекулярного докинга. Публикационная активность соискателя соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям по специальности 1.4.4 – органическая химия.

7. Замечания и недостатки:

1. **Избыточный объём обзорной части.** В отдельных фрагментах литературного обзора приводится значительное количество общеизвестных сведений (о пуринах, индольном, тиазольном фрагментах, общих аспектах реакции Сузуки–Мияуры и др.), что утяжеляет текст и снижает долю анализа именно по тиадиазоло[3,2-а]пиримидиновому скаффолду. Обзор было бы целесообразно более жёстко сфокусировать на целевом классе соединений и структуре–активности ингибиторов AP.

2. **Повторы и стилистическая перегруженность.** В тексте диссертации встречаются фрагменты, дублирующие уже изложенные положения (описание значения AP, общих механизмов кросс-сочетаний, преимуществ гетероциклических систем и др.). Эти повторы можно было бы сократить, что повысило бы логическую компактность и читабельность работы.

3. **Недостаточно чёткая структуризация результатов по блокам «синтез → структура → активность».** В ряде мест обсуждение результатов синтеза, спектральных данных и биологической активности подаётся в едином потоке. Для более наглядной демонстрации связи «структура–свойство» (SAR) целесообразно было бы чётче разграничить подглавы: условия и результаты синтеза, подтверждение структуры, молекулярный докинг и сопоставление с экспериментальной ингибирующей активностью.

4. **Ограниченность биологических тестов по глубине фармакологической характеристики.** Основной акцент сделан на *in vitro* ингибировании изоформ щелочной фосфатазы и молекулярном докинге. В то же время отсутствуют данные по цитотоксичности на клеточных линиях, селективности в отношении других ферментов, а также первичные *in vivo*-оценки хотя бы для наиболее перспективных соединений. Это несколько сужает прикладной аспект заявленной фармакологической значимости.

5. **Отсутствие патентной защиты синтезированных соединений и/или способов их получения.** Вопрос патентной защиты синтезированных соединений и/или способов их получения в диссертации не отражён. При том, что в работе впервые получен ряд новых производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, продемонстрирована их выраженная ингибирующая активность в отношении изоформ щелочной фосфатазы (h-TNAP, h-IAP) и показан высокий потенциал этих структур как соединений-лидеров для создания лекарственных препаратов, отсутствие сведений о поданных или полученных патентных заявках несколько снижает прикладной и коммерческий эффект выполненного исследования. Представляется целесообразным в дальнейшем рассмотреть возможность патентования наиболее перспективных соединений и методов их получения, что позволило бы повысить востребованность результатов для фармацевтической и химической промышленности и дополнительно укрепить приоритет научной школы соискателя.

Первые четыре замечания носят рекомендательный характер и не умаляют высокого научного уровня и значимости полученных автором результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа **Мамадшозода Сакины Саломатшо** «Синтез производных 2-бром-7-(трифторметил)-5-оксо-5*H*-1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина и их ингибирующие свойства в отношении щелочных фосфатаз (AP)» является завершённым научным исследованием, в котором решена важная научная задача, имеющая существенное значение для развития органической и медицинской химии: разработаны эффективные методы синтеза нового ряда гетероциклических соединений и показаны их перспективы как ингибиторов щелочных фосфатаз.

По своей актуальности, степени научной новизны, обоснованности полученных результатов, теоретической и практической значимости, а также по объёму и уровню опубликованных работ диссертация отвечает требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор, **Мамадшозода Сакина Саломатшо**, заслуживает присуждения учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.4 – органическая химия.

Официальный оппонент,
Заведующая лабораторией
химии синтетических и природных
лекарственных веществ
АО «Институт химических наук
им. А. Б. Бектурова»,
доктор химических наук, профессор



Ю В.К.

15.02.2026 2