

ОТЗЫВ

**официального рецензента на диссертационную работу
Узаковой Асем Бакитжановны на тему «Новые материалы – гетероциклические производные β-аминопропиоамидоксимов для
решения проблем здравоохранения Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)», предоставленную на соискание степени доктора
философии (PhD) по специальности «6D072100 – Химическая технология органических веществ».**

№п/п	Критерии	Соответствие критериям (необходимо отметить один из вариантов ответа)	Обоснование позиции рецензента
1.	Тема диссертации (на дату ее утверждения) соответствует направлениям развития науки и/или государственным программам	<p>1.1 Соответствие приоритетным направлениям развития науки или государственным программам:</p> <p>1) Диссертация выполнена в рамках проекта или целевой программы, финансируемого(ой) из государственного бюджета (указать название и номер проекта или программы)</p> <p>2) Диссертация выполнена в рамках другой государственной программы (указать название программы)</p> <p>3) Диссертация соответствует приоритетному направлению развития науки, утвержденному Высшей научно-технической комиссией при Правительстве Республики Казахстан (указать направление)</p>	<p>Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами НИР программ ПЦФ и грантового финансирования:</p> <p>1. «Фундаментальные основы и научные подходы и методы создания нового поколения уникальных инновационных биологически активных полифункциональных насыщенных карбо- и гетеро (аза-, окса- и/или тиа)циклических систем для практической медицины, ветеринарии и растениеводства» (2012–2014 гг.) (№ проекта 0251/ПЦФ);</p> <p>2. «Спектральное исследование условий перегруппировки Боултона-Катрицкого 3-(β-амино)этил-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов; анти-ТБ скрининг продуктов» (2012–2014 гг.) (ИРН BR05234667-ОТ-20).</p> <p>3. «Разработка современных комбинированных форм противотуберкулезных препаратов на основе базовых туберкулостатиков и новых β-аминопропиоамидоксимов» (2012–2014 гг.) (Рег. № проекта: 0112РК02536; Инв. №0214РК02453; Источник финансирования: КН МОН РК).</p> <p>4. «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных β-аминопропиоамидоксимов» (2015–2017 гг.), (Рег. № проекта: 0112РК02536; Инв. № 0218РКК0003; Источник финансирования: АО НАТР РК).</p> <p>5. «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами» (2018–2020 гг.) (Рег. № проекта: 0115РК00249; Инв. №0217РК01733; Источник финансирования:</p>

			КН МОН РК).
2.	Важность для науки	Работа вносит/не вносит существенный вклад в науку, а ее важность хорошо раскрыта/не раскрыта	<ul style="list-style-type: none"> - Получены новые соединения: производные β-аминопропиоамидоксимов: 1,2,4-оксадиазолы, бензоаты и хлориды 2-аминоспиропиразолиламмония; 1,2,4-оксадиазины и их фармакологически приемлемые соли – оксалаты и цитраты; - В области биоинформатики определен массив вероятных биологических свойств, которыми могут обладать синтезированные в работе новые соединения; - В ходе <i>in vitro</i> биологического скрининга на противотуберкулезную и противодиабетическую активность синтезированных новых соединений выявлены образцы, как отдельно обладающие противотуберкулезной или противодиабетической активностью, а также образцы с одновременным сочетанием этих двух видов активностей, по активности превышающие эталонные вещества, используемые в медицинской практике.
3.	Принцип самостоятельности	Уровень самостоятельности: 1) <u>Высокий</u> ; 2) Средний; 3) Низкий; 4) Самостоятельности нет	Узаковой А.Б. с высоким уровнем самостоятельности - выполнен литературный обзор по теме исследования; - разработаны методики синтеза: (1) новых, ранее не изученных 1,2,4-оксадиазолов; (2) бензоатов и хлоридов 2-аминоспиропиразолиламмония; (3) новых 1,2,4-оксадиазинов; (4) фармакологически приемлемых солей (оксалатов и цитратов) 1,2,4-оксадиазинов; - методами хемоинформатики <i>in silico</i> выполнен анализ потенциальной биологической активности новых β -аминопропиоамидоксимов.
4.	Принцип внутреннего единства	4.1 Обоснование актуальности диссертации: 1) <u>Обоснована</u> ; 2) Частично обоснована; 3) Не обоснована.	В диссертации Узаковой А.Б. на примере изучаемых производных β -аминопропиоамидоксимов решен ряд актуальных вопросов фундаментальной и прикладной органической химии: - Актуальный вопрос фундаментальной органической химии – <i>вопрос региоспецифичности и региоселективности реакций многофункциональных субстратов</i> – β -аминопропиоамидоксимов. Доказано, что реакция бензоилирования при возможности

			<p>протекания реакции как по кислороду амидоксимной группы, так и по азоту аминогруппы амидоксимного фрагмента идет только по атому кислорода.</p> <ul style="list-style-type: none"> - С помощью комплексного использования физико-химических и спектральных методов исследования <i>актуальный вопрос тонкого строения органических соединений</i>: показана способность 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов претерпевать перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием спиропиразолиновых соединений, которые ранее не были зафиксированы для таких систем; - На основе подбора каталитических систем при алкилировании β-аминопропиоамидоксимов с помощью фенацилбромидов с образованием новых 1,2,4-оксадиазиннов: (а) $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, $50^\circ C$; (б) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3, диоксан, $100^\circ C$; (в) $(Et)_4NI-(Et)_3N$ выявлена применимость последней экономически доступной каталитической системы; - С целью получения сведений о биологических свойствах впервые синтезированных новых 1,2,4-оксадиазиннов при проведении их биологического скрининга получены водорастворимые фармакологически приемлемые соли 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазиннов: оксалаты и цитраты; - Полученные на основе хемоинформатики сведения о вероятных биологических свойствах новых, синтезированных в диссертации соединений, может служить основой для экспериментальной проверки и выявления в эксперименте наиболее вероятных предсказанных свойств (лечение фобических расстройств, противоневротическое, антидискинетическое, стимулирующее функцию почек и антиалкогольное действие); - Обнаружение одновременного наличия актуальных противотуберкулезных и противодиабетических свойств у изучаемых новых производных β-аминопропиоамидоксимов (О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов и 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов) может стать этапом в разработке новых лекарственных препаратов с более низким риском лекарственных взаимодействий, улучшением ситуации с соблюдением лекарственного режима, более предсказуемым
--	--	--	--

		фармакокинетическим профилем.
	4.2 Содержание диссертации отражает тему диссертации: 1) <u>Отражает</u> ; 2) Частично отражает; 3) Не отражает	Диссертация состоит из введения, трех разделов, в первом из которых приведен краткий литературный обзор по методам синтеза, строению и биологическим свойствам; во втором разделе обсуждаются результаты собственных экспериментов; в третьем разделе (экспериментальной части) представлены методики синтеза новых соединений; заключения; списка использованных источников; приложения.
	4.3. Цель и задачи соответствуют теме диссертации: 1) <u>соответствуют</u> ; 2) частично соответствуют; 3) не соответствуют	Цель работы состоит в разработке методов синтеза, тонкого строения, реакционной способности новых многофункциональных органических соединений – производных β-аминопропиоамидоксимов: 1) 1,2,4-оксадиазолы; 2) 1,2,4-оксадиазинов и их фармакологически приемлемых солей оксалатов и цитратов с получением данных о возможности их использования в качестве лекарственных средств при лечении туберкулеза и сахарного диабета. Также провести оценку соответствие <i>in vitro</i> экспериментальных данных синтезированных соединений о биологической активности и <i>in silico</i> данных, полученных методами хемоинформатики.
	4.4 Все разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны: 1) <u>полностью взаимосвязаны</u> ; 2) взаимосвязь частичная; 3) взаимосвязь отсутствует	- Разделы и положения диссертации логически взаимосвязаны, поскольку выполнены в рамках программно-целевого и грантового финансирования Института; - Спектральными методами доказано строение впервые синтезированных соединений; - Новые соединения прошли биологический скрининг, выявлены препараты с высокой биологической активностью, превышающей активность препаратов, применяемых в медицинской практике. - Выполнен <i>in silico</i> анализ изучаемых структур и выявлен круг наиболее вероятных активностей.
	4.5 Предложенные автором новые решения (принципы, методы) аргументированы и оценены по сравнению с известными решениями: 1) <u>критический анализ есть</u> ; 2) анализ частичный; 3) анализ представляет собой не собственные мнения, а цитаты других авторов	В диссертации найдена нетривиальная перегруппировка для 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов, обнаружение которой стало возможным с помощью данных PCA.

5.	Принцип научной новизны	<p>5.1 Научные результаты и положения являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<p>В диссертации впервые достигнуты следующие результаты:</p> <ul style="list-style-type: none"> - В реакции β-аминопропиоамидоксимов с хлорангидридами замещенных бензойных кислот в хлороформе образованы гидрохлориды О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов, которые с помощью карбоната калия в водной среде переведены в основания О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов и затем при дегидратации в 3,5-замещенные 1,2,4-оксадиазолы. Последние в условиях гидролиза приводили к новым перегруппированным спиропиразолиниевым соединениям. - Взаимодействие β-аминопропиоамидоксимов с фенацилбромидами в ацетоне привело к новым соединениям – замещенным (5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинам. Из этих соединений получили новые фармакологически приемлемые соли: оксалаты и цитраты.
		<p>5.2 Выводы диссертации являются новыми?</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - В <i>in vitro</i> эксперименте выявлены высокоактивные соединения, по активности превышающие эталонные вещества, используемые в медицинской практике. - <i>In silico</i> выполнен анализ биологического потенциала синтезированных соединений. Согласно оценке, полученной с использованием программы PASS для производных β-аминопропиоамидоксимов: О-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов, противотуберкулезная и противодиабетическая активность прогнозируются с низкой вероятностью, что свидетельствует о сравнительно высокой новизне соединений, полученных в работе, по сравнению с известными противотуберкулезными препаратами.
		<p>5.3 Технические, технологические, экономические или управленческие решения являются новыми и обоснованными:</p> <p>1) <u>полностью новые</u>;</p> <p>2) частично новые (новыми являются 25-75%);</p> <p>3) не новые (новыми являются менее 25%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Впервые у 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов в <i>in vitro</i> эксперименте обнаружены высокие противотуберкулезные свойства, которые на порядок превышают активность препаратов, применяемых на практике; - Впервые среди производных О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов выявлены образцы, одновременно обладающие противотуберкулезной и противодиабетической активностью; - Биологические свойства доказаны в сертифицированных

6.	Обоснованность основных выводов	Все основные выводы <u>основаны</u> /не основаны на весомых с научной точки зрения доказательствах либо достаточно хорошо обоснованы (для qualitative research и направлений подготовки по искусству и гуманитарным наукам)	коллективах. Все основные выводы основаны на принятом в практике органического синтеза комплексном подходе к методам синтеза, доказательству строения (набор спектральных методов); а также основаны на разработанных методиках <i>in vitro</i> противотуберкулезного и противодиабетического скрининга, проводимых в сертифицированных коллективах.
7.	Основные положения, выносимые на защиту	Необходимо ответить на следующие вопросы по каждому положению в отдельности: 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u> ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u> ; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) <u>средний</u> ; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u> ; 2) нет	Положение 1. Выполнение систематического исследования по изучению условий перегруппировки Боултона-Катрицкого для ряда 3-(β-пиперидин-1-ил)-5-арил-1,2,4-оксадиазолов; 7.1 Доказано ли положение? 1) <u>доказано</u> ; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано 7.2 Является ли тривиальным? 1) да; 2) <u>нет</u> 7.3 Является ли новым? 1) <u>да</u> ; 2) нет 7.4 Уровень для применения: 1) узкий; 2) <u>средний</u> ; 3) широкий 7.5 Доказано ли в статье? 1) <u>да</u> ; 2) нет Положение 2. С использованием каталитических систем (а) $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, 50°C, (б) $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3 , диоксан, 100°C и (в) $(Et)_4NI-(Et)_3N$, ацетон, комнатная температура выполнено каталитическое алкилирование ряда β-аминопропиоамидоксимов (β-аминогруппа: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил, бензимидазол-1-ил, 4'-фенилпиперазин-1-ил, тиоморфолин-1-ил) замещенными фенацилбромидами. С

			<p>помощью органических кислот: щавелевой и лимонной получены их водорастворимые фармакологически приемлемые соли;</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий; 2) <u>средний</u>; 3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>; 2) нет</p> <p>Положение 3. <i>In silico</i> оценка потенциальной биологической активности основания O-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксимов, 5-замещенный фенил-3-(β-пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов проверено по программе PASS online;</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>; 2) скорее доказано; 3) скорее не доказано; 4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да; 2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p>
--	--	--	---

			<p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) <u>средний</u>;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>Положение 4. Высокая <i>in vitro</i> противотуберкулезная и противодиабетическая активность некоторых новых производных β-аминопропиоамидоксимов доказано экспериментально;</p> <p>7.1 Доказано ли положение?</p> <p>1) <u>доказано</u>;</p> <p>2) скорее доказано;</p> <p>3) скорее не доказано;</p> <p>4) не доказано</p> <p>7.2 Является ли тривиальным?</p> <p>1) да;</p> <p>2) <u>нет</u></p> <p>7.3 Является ли новым?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p> <p>7.4 Уровень для применения:</p> <p>1) узкий;</p> <p>2) <u>средний</u>;</p> <p>3) широкий</p> <p>7.5 Доказано ли в статье?</p> <p>1) <u>да</u>;</p> <p>2) нет</p>
8.	Принцип достоверности. Достоверность источников и предоставляемой	8.1 Выбор методологии - обоснован или методология достаточно подробно описана 1) <u>да</u> ; 2) нет	<p>Подробно описаны и обоснованы следующие методики органического синтеза:</p> <ul style="list-style-type: none"> - кислотный гидролиз 5-замещенных фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при воздействии эфирного раствора HCl и кипячения в воде; - каталитическое алкилирование β-аминопропиоамидоксимов

	информации		фенацилбромидом, получение 5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов; - синтез и оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов. Обоснована технологическая схема по получению основания О-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов.
		8.2 Результаты диссертационной работы получены с использованием современных методов научных исследований и методик обработки и интерпретации данных с применением компьютерных технологий: 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u>	При выполнении <i>in silico</i> скрининга получены данные биоинформатики О-ароил β-аминопропиоамидоксимов, 1,2,4-оксадиазолов и 1,2,4-оксадиазинов с помощью программы PASS online.
		8.3 Теоретические выводы, модели, выявленные взаимосвязи и закономерности доказаны и подтверждены экспериментальным исследованием (для направлений подготовки по педагогическим наукам результаты доказаны на основе педагогического эксперимента): 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u>	Все теоретические положения по методам синтеза, строению и биологической активности О-ароил β-аминопропиоамидоксимов, 1,2,4-оксадиазолов, бензоатов и хлоридов 2-аминоспиропиразолиламмония и 1,2,4-оксадиазинов подтверждены с применением экспериментальных методов органического синтеза, очистки, спектрального анализа, <i>in vitro</i> и <i>in vivo</i> биологического скрининга.
		8.4 Важные утверждения подтверждены/частично подтверждены/не подтверждены ссылками на актуальную и достоверную научную литературу	Список литературы содержит ссылки на источники, подтверждающие важные утверждения диссертации и обосновывающие выбранные методы синтеза.
		8.5 <u>Использованные источники литературы достаточны/не достаточны</u> для литературного обзора	Список литературы содержит 123 использованных источников, достаточных для литературного обзора.
9	Принцип практической ценности	9.1 Диссертация имеет теоретическое значение: 1) <u>да</u> ; 2) <u>нет</u>	Диссертация обогащает научные знания в областях - разработки лекарств для комплексного лечения туберкулеза и сахарного диабета; -изучения механизма перегруппировки Боултона-Катрицкого; - биологической активности производных β-аминопропиоамидоксимов.
		9.2 Диссертация имеет практическое значение и существует высокая вероятность применения полученных результатов на практике: 1) <u>да</u> ;	Практическую значимость подтверждают полученные патенты: 1. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева. Г.Т., Узакова А.Б. Способ получения β-(пиперидин-1-ил) пропиоамидоксима. Инновац. патент РК № 28453. Удостоверение автора №82841.

		2) нет	Опубл. 15.05.2014. Бюл. № 5; 2. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Узакова А.Б., Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Сумесинова К.М. Комбинация противотуберкулезных средств второго ряда с производными β-аминопропиоамидоксимов при экспериментальном лечении многолекарственноустойчивого туберкулеза. Патент РК на полезную модель №1983. Удостоверение автора №96446. Опубл. 30.01.2017 г., Бюл. № 2; 3. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е., Сергазы Ш.Д., Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Сумесинова К.М. О-Ароил-бета-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы в качестве противодиабетического и противотуберкулезного средства. Патент на полезную модель РК №2795, Удостоверение автора №102220. Опубл. 21.05.2018 г., Бюл. № 18.
		9.3 Предложения для практики являются новыми? 1) полностью новые; 2) частично новые (новыми являются 25-75%); 3) не новые (новыми являются менее 25%)	Предложения для практики являются полностью новыми, что подтверждается опубликованными научными статьями и вышеуказанными патентами.
10.	Качество написания и оформления	Качество академического письма: 1) высокое; 2) среднее; 3) ниже среднего; 4) низкое.	Качество академического письма высокое. Тем не менее, в работе встречаются орфографические и синтаксические ошибки, но это не снижает качества диссертации и не влияет на ясность приведенных выводов.

Заключение о возможности присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ»

После рассмотрения работы имеются замечания вопросы:

1. Выводы по работе должны быть краткими и ёмкими. Не должно быть лишних, не имеющих отношения к выводам предложений. В работе такие лишние предложения встречаются. Например: В Казахстане существует острая потребность в инновационном подходе к решению проблем поиска новых синтетических противодиабетических препаратов, одновременно обладающих противотуберкулезной активностью. В работе синтезированы новые соединения из класса производных β-аминопропиоамидоксимов – 2-амино-спиролпиперазалиновые хлорид гидраты (замещенные бензоаты), 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины, их оксалаты и цитраты, а также ранее известные О-ароил-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы, 5-арил, 3-[β-(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолы. Первое предложение не имеет никакого отношения к выводам. Второе предложение имеет отношение к выводам.

2. В задачи исследования по работе входило: «Выполнение систематического исследования по изучению условий перегруппировки Боултона-Катрицкого для ряда 3-(β-пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов». В разделе «Оценка полноты решения поставленных задач» указано: «Определены условия осуществления перегруппировки Боултона-Катрицкого 5-арил-3-[2-β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов в хлорид гидраты и замещенные бензоаты 2-аминоспиролпипразолиновых соединений». Попрошу диссертанта конкретизировать условия осуществления перегруппировки Боултона-Катрицкого

Указанные замечания не снижают в целом положительной оценки диссертационной работы.

Считаю, что рецензируемая диссертационная работа Узаковой Асем Бакитжановны на тему «Новые материалы – гетероциклические производные β-аминопропиоамидоксимов для решения проблем здравоохранения Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)» по своей актуальности, научной новизне, важности для теории и практики, объему экспериментальных исследований полностью соответствуют требованиям, которые предъявляются к диссертациям на соискание степеней PhD Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, а ее автор Узакова Асем Бакитжановна заслуживает присуждения степени доктора философии (PhD) по специальности «6D072100 – Химическая технология органических веществ».

Официальный рецензент:

Доктор химических наук,
 профессор кафедры химии и технологии
 органических веществ природных
 соединений и полимеров
 КазНУ им. аль-Фараби



Калугин Н.С.

21.12.2022 [Signature]