

## АННОТАЦИЯ

**на диссертационную работу Хамитовой Акжонас Ермаковны на тему «Синтез и исследование активных фармацевтических субстанций на основе азотсодержащих гетероциклических соединений», представленную на соискание степени доктора (PhD) по специальности 8D10102 - «Фармация»**

### **Актуальность темы исследования**

Одним из ключевых направлений, обозначенных в Комплексном плане по развитию фармацевтической и медицинской промышленности Республики Казахстан на 2020-2025 годы и в стратегическом документе «Стратегия развития Казахстана до 2030 года: проблемы и пути их реализации», является увеличение объемов производства фармацевтической продукции и повышение доли лекарственных средств отечественного производства. Достижение указанных целей требует разработки новых фармацевтических субстанций, обеспечивающих расширение ассортимента эффективных и безопасных лекарственных средств.

Согласно данным литературных и аналитических источников, фармацевтический рынок Республики Казахстан характеризуется высокой степенью импортозависимости. Доля импортных лекарственных средств составляет около 80-88 %, тогда как отечественное производство охватывает лишь 12–20 % рынка. Ассортимент отечественных производителей представлен преимущественно дженериками (до 70-85 %), в то время как доля оригинальных лекарственных средств остается низкой (около 15 %). Отсутствие собственного производства фармацевтических субстанций и преобладание дженериков в структуре отечественного производства обуславливают зависимость отрасли от зарубежных поставщиков, что ограничивает развитие отечественной фармацевтической промышленности.

В связи с этим, актуальной задачей является синтез и исследование новых соединений, обладающих фармакологической активностью. Особое место среди перспективных объектов исследования занимают гетероциклические соединения, которые входят в состав многих лекарственных препаратов и характеризуются широким спектром биологического действия. Большинство антибактериальных, противовирусных, противогрибковых, противовоспалительных и противоопухолевых средств по своей химической природе относятся к гетероциклическим соединениям. К числу наиболее распространённых гетероциклических фрагментов относятся пиперидин и морфолин.

Пиперидин и морфолин представляют интерес как реакционноспособные гетероциклические соединения, широко применяемые в качестве структурных фрагментов при синтезе новых соединений. Наличие атома азота в цикле обуславливает их выраженные нуклеофильные свойства и способность участвовать в различных химических превращениях, включая реакции образования амидов, гидразонов и иминов. В связи с этим указанные

гетероциклы могут рассматриваться в качестве универсальных синтетических блоков, используемых при построении более сложных молекулярных структур. Их высокая реакционная способность обеспечивает возможность направленной модификации и получения соединений с заданными физико-химическими и фармакологическими характеристиками.

Производные пиперидина представлены в различных фармакотерапевтических группах, включая противоаллергические, противовоспалительные, анальгетические, антиоксидантные, антипсихотические, противодиабетические, противоопухолевые, антибактериальные, противомаларийные и противогрибковые средства.

Соединения, содержащие кольцо морфолина оказывают анальгетическое, противовоспалительное, противоопухолевое, антидепрессивное, антиагрегантное, противогрибковое, противопаразитарное, гипополипидемическое и гипохолестеринемическое действие.

Гидразиды и гидразоны характеризуются относительной простотой синтеза, доступностью исходных реагентов и возможностью структурной модификации посредством реакций конденсации карбонильных соединений с гидразинами. Наличие реакционноспособных гидразидных и гидразоновых групп обуславливает их участие в дальнейших химических превращениях, что определяет их широкое использование в качестве промежуточных соединений при синтезе более сложных молекул. Для данных классов соединений описан широкий спектр фармакологической активности, включая анальгетическое, противовоспалительное, противомикробное, противотуберкулёзное и противоопухолевое действие, что обуславливает устойчивый научный интерес к их изучению.

Таким образом, синтез гидразидов и гидразонов пиперидина и морфолина, а также исследование их биологических свойств, направленное на расширение арсенала эффективных и безопасных лекарственных средств является актуальной.

**Цель диссертационного исследования.** Синтез фармацевтических субстанций на основе производных пиперидина и морфолина и определение их биологической активности.

**Задачи исследования:**

1. Прогнозировать *in silico* биологическую активность, токсичность и ADME-параметры гидразидов и гидразонов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.
2. Синтезировать гидразиды  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.
3. Синтезировать гидразоны  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.
4. Установить химическую структуру синтезированных соединений с помощью ИК-спектроскопии и  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии.
5. Стандартизировать и исследовать стабильность гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты.

6. Определить безопасность и биологическую активность гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты.

**Методы исследования:** компьютерное моделирование, химический синтез, физико-химические, фармакопейные, фармакологические (оценка биологической активности), статистические.

**Объекты исследования:** гидразиды и гидразоны  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

**Предмет исследования:** синтез, стандартизация и определение биологической активности гидразонов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Результаты *in silico* прогнозирования биологической активности, токсичности, ADME-параметров гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

2. Результаты разработки и оптимизации условий синтеза гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

3. Результаты стандартизации гидразонов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты – спецификации качества, результаты исследований стабильности.

4. Результаты исследований безопасности и фармакологической активности гидразидов и гидразонов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

**Описание основных результатов исследования:**

В результате проведенного *in silico* прогнозирования установлено, что исследуемые производные пиперидина и морфолина обладают широким спектром биологической активности. Наиболее выраженная вероятность анальгетического действия прогнозирована для соединений гидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, гидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, тогда как соединения 4-диметиламинобензилиденгидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиденгидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 3,4-дигидроксибензилиденгидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты продемонстрировали противотуберкулезную и антимикобактериальную активность.

Оценка токсичности в соответствии с классификацией токсичности предусмотренной программой Pro-Tox II показала, что большинство соединений относятся к IV-V классам токсичности и не проявляют гепато- и цитотоксического действия, а также мутагенности (за исключением 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты).

Результаты ADME-прогнозирования свидетельствуют о высокой степени абсорбции в желудочно-кишечном тракте, что указывает на их перспективность создания лекарственных средств для перорального применения. Установлено, что большинство соединений не ингибируют изоферменты системы цитохрома

P450, что снижает риск межлекарственных взаимодействий, за исключением соединения 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, проявляющего ингибирующую активность в отношении CYP2D6.

Установлено, что исследуемые соединения характеризуются благоприятными фармакокинетическими параметрами, включая оптимальный объём распределения, умеренный клиренс и высокую вероятность длительного периода полувыведения, что указывает на их способность к пролонгированному действию. Полученные результаты обосновывают целесообразность дальнейших экспериментальных исследований и подтверждают перспективность данных соединений в качестве потенциальных фармакологически активных веществ.

Получены промежуточные продукты для синтеза гидразонов, в том числе сложные эфиры  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-пропановой кислоты и  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)-пропановой кислоты, гидразиды  $\alpha$ -метил- $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина. В результате проведённых исследований были подобраны оптимальные условия синтеза гидразонов, включающие проведение реакции при перемешивании с нагреванием до 80 °С в течение 4 часов, что обеспечило получение целевых продуктов. Была разработана технологическая схема производства гидразонов пиперидина и морфолина. Технология получения гидразонов была валидирована по основным технологическим параметрам. По результатам испытаний получили значения RSD = 2,0 %, что удовлетворяет установленному критерию приемлемости (RSD  $\leq$  2), процесс получения субстанций подтверждает стабильность технологического процесса.

Химическая структура синтезированных соединений подтверждена методами ИК-спектроскопии и ЯМР-спектроскопии, при этом в ЯМР-спектрах идентифицированы характерные сигналы, соответствующие протонам гидразонного фрагмента и заместителей в ароматическом и гетероциклическом окружении. Данные масс-спектрометрии подтвердили молекулярные массы соединений и соответствие предполагаемой структуре. По результатам ВЭЖХ-УФ анализа установлено, что синтезированные соединения характеризуются различной степенью чистоты. Установлено, что для соединений 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты, 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты, *n*-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-пропановой кислоты содержание основного вещества по данным ВЭЖХ составило 72,0 %, 62,6 %, 52,3 % и 53,6 % соответственно. Поскольку указанные соединения не соответствовали общепринятым критериям приемлемости по содержанию основного вещества, они были исключены из числа объектов дальнейших исследований.

Проведена стандартизация синтезированных соединений в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан. Оценка качества проведена по основным фармакопейным показателям, включая

описание, растворимость, идентификацию, температуру плавления, pH, содержание родственных примесей, остаточных органических растворителей, потерю в массе при высушивании, сульфатную золу, содержание тяжёлых металлов, микробиологическую чистоту и количественное определение.

На основании полученных данных разработаны спецификации качества для 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиденгидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты и 4-диметиламинобензилиден-гидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Изучены и подтверждены валидационные характеристики аналитических методик: метод определения родственных примесей методом ВЭЖХ-УФ и метод количественного определения методом УФ-спектрофотометрии валидированы по показателям специфичности, линейности и правильности, что свидетельствует об их пригодности для контроля качества.

Результаты исследований стабильности показали, что при хранении субстанций в сухом, защищённом от света прохладном месте при температуре 8-15 °С в течение 24 месяцев не наблюдается значимых изменений показателей качества. Это позволило обосновать период повторного контроля (24 месяца) синтезированных соединений и подтвердить их стабильность в заданных условиях.

В результате проведённых неклинических исследований установлено, что при однократном энтеральном введении изучаемых соединений в дозах до 1500 мг/кг не наблюдалось гибель животных и какие-либо изменения общего состояния животных, что свидетельствует о низкой острой токсичности ( $LD_{50} > 1500$  мг/кг) и позволяет отнести данные соединения к III классу токсичности (ГОСТ 12.1.007-76). При оценке хронической токсичности установлено, что исследуемые соединения не вызывают необратимых изменений внутренних органов, а наблюдаемые эффекты носят дозозависимый и незначительный характер. Изменения массы тела при увеличении дозы также оставались в пределах допустимых значений.

Установлено, что при изучении анальгетической активности гидразида пиперидина, гидразида морфолина и 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты при однократном внутримышечном введении в дозе 1 мг/кг в тестах «горячая пластина» и «тепловой иммерсии хвоста (погружение в горячую воду)» исследуемые соединения проявляют выраженный анальгетический эффект у лабораторных мышей. В тесте тепловой иммерсии хвоста гидразид морфолина увеличивал латентный период болевой реакции в 3,7 раза, а 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты - в 3,6 раза по сравнению с препаратом сравнения метамизол натрия. Показатели острой токсичности препаратов сравнения - метамизол натрия ( $LD_{50} = 5000$  мг/кг) и лидокаина ( $LD_{50} = 110$  мг/кг) свидетельствуют о значительных различиях токсичности с исследуемыми соединениями.

Согласно результатам исследования антимикобактериальной активности соединения 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-

пропановой кислоты (1.4) показало выраженную эффективность против штаммов *M. bovis BCG* и *M. tuberculosis H37Rv* с MIC<sub>90</sub> 26,4 мкг/мл и 30,74 мкг/мл соответственно, и незначительно снижал рост микроорганизмов *M. abscessus*. Испытание 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты (2.4) показал, что он незначительно снижает рост микроорганизмов *M. abscessus* (68 % выживаемости). По предварительному прогнозу соединение 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты показал относительно среднюю вероятность (0,556) проявления антимикобактериальной активности, но выше чем для соединения 1.4 (0,441) и 2.4 (0,428), но соединение 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты не показало антимикобактериальной активности в ходе экспериментальных исследований.

#### **Обоснование научной новизны:**

Впервые:

- проведен прогноз биологической активности, токсичности, ADME-параметров гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты *in silico*;

- синтезированы и подобраны условия реакций получения гидразидов  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты;

- синтезированы гидразоны  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- или -(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Получено свидетельство о внесении сведений в государственный реестр прав на объекты, охраняемые авторским правом №62278 от 19.09.2025 г.;

- проведена стандартизация и разработана спецификации качества гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты;

- определена стабильность, установлена срок хранения гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты;

- проведено исследование показателей безопасности и биологической активности гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты в рамках неклинических испытаний, включающее аналгетическую и антимикобактериальную активность. Новизна результатов исследования подтверждены патентом на изобретение № 37466 от 08.08.2025 г., патентом на полезную модель № 11302 от 27.08.2025 г. и № 11415 от 29.08.2025 г.

#### **Практическое значение полученных результатов:**

В ходе исследования синтезированы новые соединения с аналгетической и антимикобактериальной активностью. Полученные результаты защищены объектами интеллектуальной собственности. В частности:

- получен патент на изобретение № 37466 от 08.08.2025 г. «Применение гидразида 2-метил-3-(*N*-морфолил)пропановой кислоты в качестве средства, обладающего аналгетической активностью»;

- зарегистрированы патенты на полезную модель №11302 от 27.08.2025 г. «Соединение 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, обладающее аналгетической активностью» и №11415 от 29.08.2025 г., «Соединение 4-диметиламинобензилиденгидразид

$\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, обладающее антимикобактериальной активностью»;

- получены свидетельства об авторском праве № 62278 от 19.09.2025 г. «Общая схема получения гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина» и № 62350 от 23.09.2025 г. «Синтез и исследование активных фармацевтических субстанции на основе азотсодержащих гетероциклических соединений».

Результаты исследования внедрены в учебный процесс по дисциплинам «Фармацевтическая химия», «Химия и технология синтетических лекарственных веществ» НАО «КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова» (Акт внедрения № 1 от 25.12.2023 г., № 2 от 26.12.2023 г.).

#### **Личный вклад докторанта**

Личный вклад докторанта заключается в самостоятельном выполнении всех ключевых этапов диссертационного исследования. Докторант самостоятельно осуществляла *in silico* прогнозирование и интерпретацию полученных результатов по оценке биологической активности, токсичности и ADME-параметров исследуемых соединений. Докторантом лично проведены синтез исследуемых соединений, их очистка и контроль качества с использованием современных физико-химических методов анализа.

Докторантом самостоятельно выполнена валидация аналитических методик, включая методику определения родственных примесей и методику количественного определения, а также проведена статистическая обработка результатов валидации.

Кроме того, докторантом выполнены исследования по оценке безопасности и определению фармакологической активности полученных соединений.

Все экспериментальные и расчетные данные обработаны, систематизированы и интерпретированы лично докторантом, на основании чего сформулированы обоснованные основные положения, выносимые на защиту.

#### **Выводы:**

1. В соответствии с современной концепцией создания новых лекарственных средств, основанной на приоритетном вычислительном анализе молекулярных структур, впервые проведено *in silico* прогнозирование биологической активности, токсичности и ADME-параметров гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина. Оценка биологической активности осуществлялась с помощью онлайн-платформы PASS. По результатам прогнозирования биологической активности установлено, что гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 3-метокси-4-гидроксibenзилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты могут с вероятностью 0,609; 0,649 и 0,625, соответственно проявлять анальгетическую активность. Установлено, что 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 3,4-дигидроксibenзилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты могут с

вероятностью 0,583; 0,622 и 0,566, соответственно проявлять противотуберкулёзную активность, а также с вероятностью 0,568; 0,579 и 0,556, соответственно – антимикобактериальное действие. Указанные значения вероятности находятся в диапазоне, который в используемой программе считаются прогностически значимыми и обосновывают целесообразность дальнейшего экспериментального изучения данных соединений.

В соответствии с классификацией токсичности, предусмотренной программой Pro-Tox II, прогнозирование токсичности показало, что все исследуемые соединения предположительно относятся к IV классу токсичности и характеризуются как малотоксичные вещества. Исключение составляют гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, которые отнесены к V классу токсичности, что свидетельствует об их ещё более высокой степени безопасности и позволяет охарактеризовать их как нетоксичные вещества.

Результаты ADME-прогнозирования показывают, что все изученные соединения характеризуются высокой скоростью всасывания в желудочно-кишечном тракте человека и могут рассматриваться для создания ЛС перорального введения. Все соединения характеризуются оптимальными фармакокинетическими параметрами: объём распределения ( $V_d = 0,702-1,138$  л/кг) свидетельствует о выраженной способности к распределению в тканях, клиренс ( $Cl = 5,03-8,33$  мл/мин\*кг) относится к категории умеренного, а прогнозируемый период полувыведения ( $T_{1/2} > 3$  ч с вероятностью  $> 0,68$ ) указывает на возможность пролонгированного действия.

2. Разработаны воспроизводимые способы синтеза гидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты и гидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Установлены оптимальные условия проведения реакций: взаимодействие соответствующего сложного эфира  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) или (*N*-морфолил)пропановой кислоты с гидразин гидратом осуществляется при молярном соотношении исходных реагентов 1 : 1,1, при нагревании и постоянном перемешивании реакционной смеси в течение 4 ч при температуре 80 °С без использования катализатора.

3. Синтезированы гидразоны  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина: 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты; 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты; 3,4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты; 4-диметиламинобензилиден гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты; 3,4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты; *n*-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты; 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Разработана технологическая схема производства гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина. Разработанный способ синтеза гидразидов и гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина зарегистрирован в государственном реестре авторских прав как

объект интеллектуальной собственности (свидетельство № 62278 от 19 сентября 2025 года), а также внедрён в учебный процесс кафедры фармацевтической и токсикологической химии, фармакогнозии и ботаники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова (акт внедрения № 1 от 25.12.2023 г., акт внедрения № 2 от 26.12.2023 г.).

4. Строение полученных соединений подтверждено современными физико-химическими методами анализа: ИК-спектрометрий и ЯМР  $^1\text{H}$ -спектроскопией. В ИК-спектрах зарегистрированы характерные полосы поглощения функциональных групп ( $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{NH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $>\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ), при этом данные  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии соответствуют предполагаемому строению синтезированных соединений.

Идентификация и чистота полученных субстанций оценены методом ВЭЖХ с УФ-детектированием, а также подтверждены данными масс-спектрометрии, где наблюдаются молекулярные ионы, соответствующие расчётным значениям молекулярных масс. Установлено, что для субстанций 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты, 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты, *n*-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты и 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты содержание основного вещества по данным ВЭЖХ составило 72,0 %, 62,6 %, 52,3 % и 53,6 %, соответственно. Поскольку указанные субстанции не соответствовали общепринятым критериям приемлемости по содержанию основного вещества, они были исключены из числа объектов дальнейших исследований.

5. Проведена стандартизация синтезированных субстанций гидразонов  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Казахстан, общей фармакопейной статьи «Субстанции». Разработаны спецификации качества 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиден гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты.

Исследована стабильность субстанций в условиях долгосрочного хранения. Образцы субстанций хранились в банках из бесцветного стекла с плотно укупоренной крышкой. Разработана спецификация стабильности субстанций. В результате установлен период их повторного контроля – 24 мес. при температуре 8–15 °С и относительной влажности не более  $60 \pm 5$  %.

6. В результате исследования безопасности установлено, что гидразид и гидразоны  $\beta$ -аминопропановой кислоты пиперидина и морфолина относятся к 3 классу токсичности в соответствии с общепринятой гигиенической классификации (ГОСТ 12.1.007-76). Неклинические фармакологические исследования показали, что гидразид пиперидина, гидразид морфолина и 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты проявляют выраженный анальгетический эффект у лабораторных мышей. В тесте тепловой иммерсии хвоста гидразид морфолина увеличивал

латентный период болевой реакции в 3,7 раза, а 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты – в 3,6 раза по сравнению с лекарственным препаратом сравнения (Метамизол натрия). Новизна исследования подтверждена патентом на изобретение № 37466 «Применение гидразида 2-метил-3-(*N*-морфолил)пропановой кислоты в качестве средства, обладающего анальгетической активностью», патентом на полезную модель № 11302 «Соединение 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил-(*N*-пиперидил) пропановой кислоты, обладающее анальгетической активностью» от 27.08.2025 г.

Установлена антимикобактериальная активность соединения 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты против штаммов *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis* H37Rv с MIC<sub>90</sub> 26,4 мкг/мл и 30,74 мкг/мл, соответственно. Незначительное ингибирование роста микроорганизмов *M. abscessus* (выживаемость – 68 %) наблюдалось при воздействии 4-диметиламинобензилиденгидразида  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты. Новизна подтверждена патентом на полезную модель № 11415 «Соединение 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил-(*N*-пиперидил) пропановой кислоты, обладающее антимикобактериальной активностью» от 29.08.2025 г.

Таким образом, в рамках современной концепции создания новых лекарственных средств основанной на приоритетном вычислительном анализе молекулярных структур и последующем химическом синтезе разработаны новые соединения: 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропановой кислоты и 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропановой кислоты, перспективные для производства фармацевтических субстанций с потенциальной анальгетической и антимикобактериальной активностью.

#### **Апробация результатов диссертации:**

Основные положения диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах: Международной научно-практической конференции «Современная фармация: новые подходы и актуальные исследования», в рамках «Университетских дней» КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, приуроченных к 30 - летию Независимости Республики Казахстан, 70 - летию Школы Фармации, 25 - летию Ассоциации поддержки и развития фармацевтической деятельности Республики Казахстан, 2021 г.; XIII Международной научно-практической конференции «Приоритеты фармации и стоматологии: от теории к практике» 2024 г.; VII Международной научно-практической конференции в рамках ANaMed UniForum, посвященной 80-летию профессора Р. Дильбарханова «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» 2025 г.

#### **Публикации:**

По результатам исследований опубликована 12 научных работ, в том числе:

- статья в международном рецензируемом научном журнале, входящем в базу данных Scopus и Web of Science Core Collection – 2;
- статьи в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования РК – 3;
- статья на международных научно-практических конференциях - 1;
- статья в зарубежных журналах – 1;
- патент на изобретение – 1;
- патенты на полезную модель – 2;
- авторские свидетельства – 2.

**Объем и структура диссертации:**

Диссертационная работа изложена на 185 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзор литературных данных, раздел, посвященный материалам и методам исследования, три раздела, содержащих результаты собственных исследований, 119 использованных литературных источников, заключение и 17 приложений. Работа иллюстрирована 45 рисунками и 35 таблицами.