

**8D10102 – «Фармация» мамандығы бойынша философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған Хамитова Акжонас Ермековнаның «Азотқұрамды гетероциклді қосылыстар негізінде белсенді фармацевтикалық субстанцияларды синтездеу және зерттеу» тақырыбындағы диссертациялық жұмысына**

**АҢДАТПА**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі**

Қазақстан Республикасының 2020-2025 жылдарға арналған фармацевтикалық және медициналық өнеркәсіпті дамыту жөніндегі кешенді жоспары мен «Қазақстанның 2030 жылға дейінгі даму стратегиясы: мәселелері және оларды іске асыру жолдары» стратегиялық құжатында айқындалған негізгі бағыттардың бірі - отандық фармацевтикалық өнім өндірісінің көлемін ұлғайту және ұлттық өндірістегі дәрілік заттардың үлесін арттыру болып табылады. Аталған мақсаттарға қол жеткізу отандық өндірістегі сапалы, тиімді және қауіпсіз дәрілік заттардың ассортиментін кеңейту үшін жаңа фармацевтикалық субстанцияларды әзірлеуді талап етеді.

Әдеби және аналитикалық дереккөздердің мәліметтері бойынша, Қазақстан Республикасының фармацевтикалық нарығы импортқа тәуелділіктің жоғары дәрежесімен сипатталады. Импорттық дәрілік заттардың үлесі шамамен 80-88% құрайды, ал отандық өндіріс нарықтың 12-20% ғана қамтиды. Отандық өндірушілердің ассортименті негізінен дженериктермен (70-85% дейін) ұсынылған, ал оригиналды дәрілік заттардың үлесі төмен (шамамен 15%). Фармацевтикалық субстанциялардың өзіндік өндірісінің болмауы және отандық өндіріс құрылымында дженериктердің басым болуы саланың шетелдік жеткізушілерге тәуелділігін туындатады, бұл отандық фармацевтикалық өнеркәсіптің дамуын шектейді.

Осыған байланысты фармакологиялық белсенділігі бар жаңа қосылыстарды синтездеу және зерттеу өзекті міндет болып табылады. Перспективалы зерттеу объектілерінің арасында ерекше орынды көптеген дәрілік препараттардың құрамына кіретін және кең спектрлі биологиялық әсермен сипатталатын гетероциклді қосылыстар алады. Антибактериалды, вирусқа қарсы, саңырауқұлақтарға қарсы, қабынуға қарсы және ісікке қарсы заттардың көпшілігі өзінің химиялық табиғаты бойынша гетероциклді қосылыстарға жатады. Ең көп таралған гетероциклді фрагменттер қатарына пиперидин және морфолин жатады.

Пиперидин мен морфолин жаңа қосылыстарды синтездеу кезінде құрылымдық фрагменттер ретінде кеңінен қолданылатын реакцияға қабілетті гетероциклді қосылыстар ретінде қызығушылық тудырады. Циклде азот атомының болуы олардың айқын нуклеофильді қасиеттерін және әртүрлі химиялық түрленулерге, соның ішінде амидтер, гидразидтер және иминдер түзілу реакцияларына қатысу қабілетін айқындайды. Осыған байланысты көрсетілген гетероциклдар күрделірек молекулалық құрылымдарды құру кезінде қолданылатын әмбебап синтетикалық блоктар ретінде қарастырылуы мүмкін. Олардың жоғары реакциялық қабілеті берілген физика-химиялық және

фармакологиялық сипаттамалары бар қосылыстарды алу және бағытталған модификациялау мүмкіндігін қамтамасыз етеді.

Пиперидин туындылары әртүрлі фармакотерапиялық топтарда кездеседі, соның ішінде аллергияға қарсы, қабынуға қарсы, анальгетикалық, антиоксиданттық, антипсихотикалық, диабетке қарсы, ісікке қарсы, бактерияға қарсы, безгекке қарсы және саңырауқұлаққа қарсы препараттар бар.

Морфолин сақинасын қамтитын қосылыстар анальгетикалық, қабынуға қарсы, ісікке қарсы, антидепрессанттық, антиагреганттық, саңырауқұлаққа қарсы, паразитке қарсы, гипополипидемиялық және гипохолестеринемиялық әсер көрсетеді.

Гидразидтер мен гидразондар синтезінің салыстырмалы қарапайымдылығымен, бастапқы реагенттердің қолжетімділігімен және карбонилді қосылыстардың гидразиндермен конденсация реакциялары арқылы құрылымдық түрлену мүмкіндігімен сипатталады. Реакцияға қабілетті гидразидтік және гидразондық топтардың болуы олардың кейінгі химиялық түрленулерге қатысуын қамтамасыз етеді, бұл оларды күрделі молекулаларды синтездеуде аралық қосылыстар ретінде кеңінен қолдануға негіз болады. Бұл қосылыс класы үшін анальгетикалық, қабынуға қарсы, микробқа қарсы, туберкулезге қарсы және ісікке қарсы әсерлерді қамтитын фармакологиялық белсенділіктің кең спектрі сипатталған, бұл олардың зерттелуіне тұрақты ғылыми қызығушылықты негіздейді.

Осылайша, пиперидин мен морфолин гидразидтері мен гидразондарының синтезі, сондай-ақ олардың биологиялық қасиеттерін зерттеу тиімді және қауіпсіз дәрілік заттар арсеналын кеңейтуге бағытталған өзекті бағыт болып табылады.

**Зерттеудің мақсаты.** Пиперидин және морфолин туындылары негізінде фармацевтикалық субстанцияларды синтездеу және олардың биологиялық белсенділігін анықтау.

#### **Зерттеудің міндеттері:**

1.  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылы гидразидтері мен гидразондарының биологиялық белсенділігін, уыттылығын және ADME-параметрлерін *in silico* болжау.

2.  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразидтерін синтездеу.

3.  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразондарын синтездеу.

4. Синтезделген қосылыстардың химиялық құрылымын ИҚ-спектрометрия және  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия әдістерімен анықтау.

5.  $\beta$ -аминопропан қышқылының гидразондарын стандарттау және олардың тұрақтылығын зерттеу.

6.  $\beta$ -аминопропан қышқылының гидразондарының қауіпсіздігі мен биологиялық белсенділігін анықтау.

**Зерттеу әдістері:** компьютерлік модельдеу, химиялық синтез, физика-химиялық, фармакопоялық, фармакологиялық (биологиялық белсенділікті бағалау), статистикалық әдістер.

**Зерттеу нысандары:**  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил) пропан қышқылының гидразидтері мен гидразондары.

**Зерттеу пәні:**  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылы гидразондарының синтезі, стандартталуы және биологиялық белсенділігін анықтау.

**Қорғауға ұсынылатын негізгі қағидалар:**

1.  $\beta$ -аминопропан қышқылының  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил) гидразидтері мен гидразондарының биологиялық белсенділігі, уыттылығы және ADME-параметрлерін *in silico* болжау нәтижелері.

2.  $\beta$ -аминопропан қышқылының  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил) туындылары гидразидтері мен гидразондарының синтез жағдайларын әзірлеу және оңтайландыру нәтижелері.

3.  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылы гидразондарының стандарттау нәтижелері – сапа спецификациялары және тұрақтылықты зерттеу нәтижелері.

4.  $\beta$ -аминопропан қышқылының  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил) гидразидтері мен гидразондарының қауіпсіздігі мен фармакологиялық белсенділігін зерттеу нәтижелері.

**Зерттеудің негізгі нәтижелерінің сипаттамасы**

Жүргізілген *in silico* болжау нәтижесінде зерттелетін пиперидин және морфолин туындылары биологиялық белсенділіктің кең спектріне ие екендігі анықталды. Ең айқын анальгетикалық әсердің ықтималдығы гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, гидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы және 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы қосылыстары үшін болжанды, ал 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы және 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы қосылыстары туберкулезге қарсы және антимикобактериялық белсенділік көрсетті.

Pro-Tox II бағдарламасы ұсынған уыттылық жіктелуіне сәйкес уыттылықты бағалау нәтижелері көрсеткендей, қосылыстардың көпшілігі IV–V уыттылық кластарға жатады және гепатоуытты, цитоуытты әсер және мутагендік қасиет көрсетпейді (2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы қосылысынан басқа).

ADME-болжау нәтижелері асқазан-ішек жолында жоғары сіңірілу деңгейін көрсетеді, бұл олардың пероральды қолдануға арналған дәрілік заттарды жасауға перспективалы екенін білдіреді. Көптеген қосылыстар цитохром P450 жүйесінің изоферменттерін тежемейтіні анықталды, бұл дәрілік өзара әсерлесу қаупін төмендетеді, тек CYP2D6-ға қатысты тежегіш белсенділік көрсететін 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) пропан қышқылы қосылысынан басқа.

Зерттелетін қосылыстар қолайлы фармакокинетикалық параметрлермен сипатталады, оның ішінде таралу көлемінің оңтайлылығы, орташа клиренс және ұзақ жартылай шығарылу кезеңінің жоғары ықтималдығы бар, бұл

олардың пролонгирленген әсерге қабілетті екенін көрсетеді. Алынған нәтижелер әрі қарай эксперименттік зерттеулер жүргізудің орындылығын негіздейді және осы қосылыстардың фармакологиялық белсенді заттар ретінде перспективалылығын растайды.

Гидразондар синтезі үшін аралық өнімдер алынды, оның ішінде  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-пропан қышқылы мен  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)-пропан қышқылының күрделі эфирлері, сондай-ақ пиперидин және морфолиннің  $\alpha$ -метил- $\beta$ -аминопропан қышқылы гидразидтері. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде гидразондарды синтездеудің оңтайлы шарттары таңдалып алынды, оның ішінде реакцияны 80 °С дейін қыздырып араластыру жағдайында 4 сағат жүргізу целевтік өнімдердің алынуын қамтамасыз етті. Пиперидин және морфолин гидразондарының өндірісінің технологиялық сызбасы әзірленді. Гидразондарды алу технологиясы негізгі технологиялық параметрлер бойынша валидациядан өтті. Сынақ нәтижелері бойынша RSD = 2,0 % мәні алынды, бұл белгіленген қабылдау критерийіне (RSD  $\leq$  2) сәйкес келеді және субстанцияларды алу процесінің технологиялық тұрақтылығын растайды.

Синтезделген қосылыстардың химиялық құрылымы ИҚ-спектрометрия және ЯМР-спектроскопия әдістерімен расталды, бұл ретте ЯМР-спектрлерінде гидразон фрагментінің протондарына және ароматтық пен гетероциклдік орынбасарларға сәйкес келетін тән сигналдар анықталды. Масс-спектрометрия деректері қосылыстардың молекулалық массаларын және болжамды құрылымға сәйкестігін растады. ВЭЖХ-УФ талдау нәтижелері бойынша синтезделген қосылыстар әртүрлі тазалық дәрежесіне ие екендігі анықталды. 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы, 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы, *p*-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы және 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-пропан қышқылы үшін негізгі заттың мөлшері тиісінше 72,0 %, 62,6 %, 52,3 % және 53,6 % құрады. Аталған қосылыстар негізгі зат мөлшері бойынша жалпы қабылданған критерийлерге сәйкес келмеуіне байланысты әрі қарай зерттеу объектілерінен шығарылды.

Синтезделген қосылыстардың стандартталуы Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы талаптарына сәйкес жүргізілді. Сапаны бағалау фармакопеялық негізгі көрсеткіштер бойынша жүргізілді, оның ішінде сипаттамасы, ерігіштігі, идентификациясы, балку температурасы, рН, родтық қоспалар мөлшері, қалдық органикалық еріткіштер, кептіру кезіндегі масса жоғалуы, сульфат күлі, ауыр металдар мөлшері, микробиологиялық тазалық және сандық анықтау.

Алынған деректер негізінде 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы және 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы үшін сапа спецификациялары әзірленді. Аналитикалық әдістердің валидациялық сипаттамалары зерттеліп, расталды: ВЭЖХ-УФ әдісімен родтық қоспаларды анықтау және УФ-спектрофотометрия әдісімен сандық анықтау әдістері

спецификалылық, сызықтылық және дұрыстық көрсеткіштері бойынша валидациядан өтті, бұл олардың сапаны бақылауға жарамдылығын көрсетеді.

Тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері субстанцияларды құрғақ, жарықтан қорғалған салқын жерде 8–15 °С температурада 24 ай бойы сақтау кезінде сапа көрсеткіштерінде елеулі өзгерістер байқалмағанын көрсетті. Бұл синтезделген қосылыстар үшін қайта бақылау мерзімін (24 ай) негіздеуге және олардың берілген жағдайларда тұрақтылығын растауға мүмкіндік берді.

Жүргізілген неклиникалық зерттеулер нәтижесінде зерттелетін қосылыстардың бір реттік энтеральды енгізу кезінде 1500 мг/кг дейінгі дозада жануарлардың өлімі және жалпы жағдайының өзгеруі байқалмағаны анықталды, бұл олардың төмен жедел уыттылығын ( $LD_{50} > 1500$  мг/кг) көрсетеді және оларды III уыттылық класына (МЕМСТ 12.1.007-76) жатқызуға мүмкіндік береді. Созылмалы уыттылықты бағалау кезінде ішкі ағзаларда қайтымсыз өзгерістердің жоқтығы анықталды, ал байқалған әсерлер дозаға тәуелді және әлсіз сипатта болды.

Анальгетикалық белсенділікті зерттеу кезінде пиперидин гидразиді, морфолин гидразиді және 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы 1 мг/кг дозада бұлшықет ішіне бір реттік енгізу кезінде «ыстық пластина» және «құйрықты ыстық суға батыру» тесттерінде айқын анальгетикалық әсер көрсеткені анықталды. Құйрықты ыстық суға батыру тестінде морфолин гидразиді ауырсыну реакциясының латенттік кезеңін 3,7 есе, ал 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид 3,6 есе арттырды (метамизол натрийімен салыстырғанда).

Антимикобактериялық белсенділікті зерттеу нәтижелері бойынша 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)-пропан қышқылы (1.4) *M. bovis* BCG және *M. tuberculosis* H37Rv штамдарына қарсы MIC<sub>90</sub> сәйкесінше 26,4 мкг/мл және 30,74 мкг/мл көрсетіп, айқын тиімділік көрсетті және *M. abscessus* өсуін азайтты. 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы (2.4) *M. abscessus* өсуін 68 % өміршеңдік деңгейіне дейін азайтты. Алдын ала болжам бойынша 3,4-дигидроксибензилиденгидразид қосылысы антимикобактериялық белсенділіктің орташа ықтималдығын (0,556) көрсетті, бұл 1.4 (0,441) және 2.4 (0,428) қосылыстарынан жоғары, алайда эксперименттік зерттеулерде бұл белсенділік расталмады.

#### **Ғылыми жаңалықтың негіздемесі**

Алғаш рет:

- $\beta$ -аминопропан қышқылының  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил) туындылары гидразидтері мен гидразондарының биологиялық белсенділігі, уыттылығы және ADME-параметрлері *in silico* болжау әдісімен зерттелді;
- $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразидтерін алу реакцияларының шарттары синтезделіп және оңтайландырылды;
- $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)- немесе -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразондары синтезделді. Авторлық құқықпен қорғалатын объектілердің

мемлекеттік тізіліміне енгізу туралы № 62278 (19.09.2025 ж.) куәлігі алынды;

- β-аминопропан қышқылы гидразондарының стандартталуы жүргізіліп, сапа спецификациялары әзірленді;
- β-аминопропан қышқылы гидразондарының тұрақтылығы зерттеліп, сақтау мерзімі белгіленді;
- β-аминопропан қышқылы гидразидтері мен гидразондарының қауіпсіздік және биологиялық белсенділік көрсеткіштері клиникалық емес зерттеулер аясында зерттелді, оның ішінде анальгетикалық және антимикобактериалық белсенділік. Зерттеу нәтижелерінің жаңалығы №37466 (08.08.2025 ж.) өнертабыс патентімен, № 11302 (27.08.2025 ж.) және № 11415 (29.08.2025 ж.) пайдалы модель патенттерімен расталды.

### **Практикалық маңызы**

Зерттеу барысында анальгетикалық және антимикобактериалық белсенділікке ие жаңа қосылыстар синтезделді. Алынған нәтижелер зияткерлік меншік объектілерімен қорғалған. Атап айтқанда:

- 08.08.2025 ж. №37466 «2-метил-3-N-морфолилпропан қышқылы гидразидін анальгетикалық белсенділігі бар құрал ретінде қолдану» атты өнертабысқа патент алынды;

- 27.08.2025 ж. №11302 «Анальгетикалық белсенділігі бар 3-метокси-4-гидроксибензилиден гидразид α-метил-N-пиперидилпропан қышқылы қосылысы» және 29.08.2025 ж. №11415 «Антимикобактериалық белсенділігі бар 4-диметиламинобензилиденгидразид α-метил-N-пиперидилпропан қышқылы қосылысы» атты пайдалы модельдерге патенттер тіркелді;

- 19.09.2025 ж. №62278 «Пиперидин мен морфолиннің β-аминопропан қышқылы гидразидтері мен гидразондарын алудың жалпы сызбасы» және 23.09.2025 ж. №62350 «Азотқұрамды гетероциклді қосылыстар негізіндегі белсенді фармацевтикалық субстанцияларды синтездеу және зерттеу» атты авторлық құқық куәліктері алынды.

Зерттеу нәтижелері «С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КЕАҚ-да «Фармацевтикалық химия» және «Синтетикалық дәрілік заттардың химиясы мен технологиясы» пәндері бойынша оқу үдерісіне енгізілді (енгізу актілері: №1 - 25.12.2023 ж., №2 - 26.12.2023 ж.).

### **Докторанттың жеке үлесі**

Докторанттың жеке үлесі диссертациялық зерттеудің барлық негізгі кезеңдерін дербес орындауынан көрінеді. Докторант зерттелетін қосылыстардың биологиялық белсенділігін, уыттылығын және ADME-параметрлерін бағалау бойынша *in silico* болжауды және алынған нәтижелерді интерпретациялауды өз бетінше жүзеге асырды. Зерттелетін қосылыстардың синтезі, оларды тазалау және сапасын заманауи физика-химиялық талдау әдістерін қолдана отырып бақылау тікелей докторанттың қатысуымен орындалды.

Автор аналитикалық әдістемелердің валидациясын, оның ішінде туыстас қоспаларды анықтау және сандық анықтау әдістемелерін дербес жүргізді, сондай-ақ валидация нәтижелеріне статистикалық өңдеу жасады.

Сонымен қатар, алынған қосылыстардың қауіпсіздігін бағалау және олардың фармакологиялық белсенділік профилін анықтау бойынша зерттеулер де автордың тікелей қатысуымен жүргізілді.

Барлық эксперименттік және есептік деректер докторанттың өзімен өңделіп, жүйеленіп және интерпретацияланды, соның негізінде қорғауға ұсынылатын негізгі ғылыми қағидалар тұжырымдалды.

### **Қорытынды**

1. Қазіргі заманғы жаңа дәрілік заттарды жасау тұжырымдамасына сәйкес, молекулалық құрылымдарды басым есептік талдау негізінде  $\beta$ -аминопропан қышқылының пиперидин және морфолин гидразидтері мен гидразондарының биологиялық белсенділігі, уыттылығы және ADME-параметрлері алғаш рет *in silico* болжау арқылы зерттелді. Биологиялық белсенділікті бағалау PASS онлайн-платформасы арқылы жүзеге асырылды. Биологиялық белсенділікті болжау нәтижелері бойынша  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылының гидразиді,  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразиді және 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы тиісінше 0,609; 0,649 және 0,625 ықтималдықпен анальгетикалық белсенділік көрсетуі мүмкін екендігі анықталды. 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы және 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы тиісінше 0,583; 0,622 және 0,566 ықтималдықпен туберкулезге қарсы белсенділік, сондай-ақ 0,568; 0,579 және 0,556 ықтималдықпен антимикобактериялық әсер көрсетуі мүмкін екендігі анықталды. Аталған ықтималдық мәндері қолданылған бағдарламада прогностикалық маңызды диапазонға жатады және бұл қосылыстарды әрі қарай эксперименттік зерттеудің орындылығын негіздейді.

Pro-Tox II бағдарламасында қарастырылған уыттылық жіктелуіне сәйкес, уыттылықты болжау нәтижелері зерттелетін барлық қосылыстардың IV уыттылық класына жататынын және төмен уытты заттар ретінде сипатталатынын көрсетті. Ерекше жағдай ретінде  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразиді және 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы V уыттылық класына жатқызылды, бұл олардың қауіпсіздік деңгейінің одан әрі жоғары екенін және уытты емес заттар ретінде сипатталатынын көрсетеді.

ADME-болжау нәтижелері зерттелген барлық қосылыстардың асқазан-ішек жолында жоғары сіңірілу жылдамдығына ие екенін және пероральды енгізуге арналған дәрілік заттарды жасау үшін қарастырылуы мүмкін екенін көрсетеді. Барлық қосылыстар оңтайлы фармакокинетикалық параметрлермен сипатталады: таралу көлемі ( $V_d = 0,702-1,138$  л/кг) тіндерге таралу қабілетінің жоғары екенін көрсетеді, клиренс ( $Cl = 5,03-8,33$  мл/мин\*кг) орташа деңгейге

жатады, ал болжамды жартылай шығарылу кезеңі ( $T_{1/2} > 3$  сағ, ықтималдығы  $> 0,68$ ) ұзақ әсер ету мүмкіндігін көрсетеді.

2.  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылының гидразиді және  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылының гидразидін синтездеудің қайталанымды әдістері әзірленді. Реакция жүргізудің оңтайлы шарттары анықталды: сәйкес  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил) немесе (*N*-морфолил)пропан қышқылының күрделі эфирінің гидразин гидратымен әрекеттесуі бастапқы реагенттердің 1:1,1 мольдік қатынасында, катализатор қолданбай, 80 °С температурада 4 сағат бойы қыздыру және үздіксіз араластыру жағдайында жүзеге асырылады.

3.  $\beta$ -аминопропан қышқылының пиперидин және морфолин гидразондары синтезделді: 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы; 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы; 3,4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы; 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы; 3,4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы; п-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы; 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы.  $\beta$ -аминопропан қышқылының пиперидин және морфолин гидразондарының өндірісінің технологиялық сызбасы әзірленді.  $\beta$ -аминопропан қышқылының пиперидин және морфолин гидразидтері мен гидразондарын синтездеу әдісі зияткерлік меншік объектісі ретінде авторлық құқықтардың мемлекеттік тізіліміне енгізіліп, №62278 куәлігімен (19.09.2025 ж.) тіркелді, сондай-ақ С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың фармацевтикалық және токсикологиялық химия, фармакогнозия және ботаника кафедрасының оқу үдерісіне енгізілді (енгізу актісі №1 – 25.12.2023 ж., №2 – 26.12.2023 ж.).

4. Алынған қосылыстардың құрылысы заманауи физика-химиялық талдау әдістерімен расталды: ИҚ-спектрометрия және  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия. ИҚ-спектрлерде функционалдық топтарға тән жұтылу жолақтары ( $-\text{NH}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}=\text{NH}$ ,  $\text{C}=\text{O}$ ,  $>\text{C}-\text{N}$ ,  $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ) тіркелді, ал  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопия деректері синтезделген қосылыстардың болжамды құрылымына сәйкес келеді.

Алынған субстанциялардың сәйкестендірілуі және тазалығы ВЭЖХ әдісімен УФ-детекция арқылы бағаланды, сондай-ақ масс-спектрометрия деректерімен расталды. ВЭЖХ нәтижелері бойынша 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы, 3,4-дигидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы, п-цианобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы және 2-гидрокси-3-нитробензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы үшін негізгі зат мөлшері тиісінше 72,0 %, 62,6 %, 52,3 % және 53,6 % құрады. Бұл қосылыстар негізгі зат мөлшері бойынша талаптарға сәйкес келмеуіне байланысты әрі қарай зерттеуден шығарылды.

5. Синтезделген субстанциялар Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоясы және «Субстанциялар» жалпы фармакопоялық мақаласына сәйкес стандартталды. 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -



(*N*-пиперидил)пропан қышқылы және 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы үшін сапа спецификациялары әзірленді.

Стабильділік зерттеулері жүргізіліп, субстанциялар түссіз шыны банкаларда тығыз жабылған қақпақпен сақталды. Стабильділік спецификациясы әзірленді. Нәтижесінде 24 айлық қайта бақылау мерзімі белгіленді (8–15 °C температурада, 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта).

6. Қауіпсіздік зерттеулері нәтижесінде  $\beta$ -аминопропан қышқылының пиперидин және морфолин гидразидтері мен гидразондары МЕМСТ12.1.007-76 бойынша III уыттылық класына жататыны анықталды. Клиникалық емес фармакологиялық зерттеулер пиперидин гидразиді, морфолин гидразиді және  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразидінің айқын анальгетикалық әсер көрсететінін дәлелдеді. Құйрықты ыстық суға батыру тестінде морфолин гидразиді ауырсыну реакциясының латенттік кезеңін 3,7 есе, ал  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылының 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразиді 3,6 есе арттырды (метамизол натрийімен салыстырғанда). Зерттеу жаңалығы № 37466 өнертабыс патентімен және № 11302 пайдалы модель патентімен расталды (27.08.2025 ж.).

Антимикобактериялық белсенділік нәтижесінде 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы *M. bovis* BCG және *M. tuberculosis* H37Rv штамдарына қарсы MIC<sub>90</sub> 26,4 мкг/мл және 30,74 мкг/мл көрсетті. 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы *M. abscessus* өсуін 68 % деңгейге дейін тежеді. Жаңалық № 11415 пайдалы модель патентімен расталды (29.08.2025 ж.).

Осылайша, заманауи дәрілік заттарды жасау тұжырымдамасы аясында молекулалық құрылымдарды есептік талдау және кейінгі химиялық синтез негізінде жаңа қосылыстар әзірленді: 3-метокси-4-гидроксибензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы, 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-пиперидил)пропан қышқылы және 4-диметиламинобензилиденгидразид  $\alpha$ -метил- $\beta$ -(*N*-морфолил)пропан қышқылы, олар анальгетикалық және антимикобактериялық белсенділігі бар фармацевтикалық субстанциялар жасау үшін перспективалы болып табылады.

#### **Диссертация нәтижелерін апробациялау**

Негізгі диссертациялық жұмыстың қағидалары мынадай халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардың материалдарында баяндалып, жарияланған: «Қазіргі фармация: жаңа тәсілдер мен өзекті зерттеулер» атты Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, С.Ж. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ-дың «Университет күндері» шеңберінде, Қазақстан Республикасы Тәуелсіздігінің 30 жылдығына, Фармация мектебінің 70 жылдығына, Қазақстан Республикасы фармацевтикалық қызметін қолдау және дамыту қауымдастығының 25 жылдығына арналған, 2021 ж.; «Фармация мен стоматологияның басымдықтары: теориядан практикаға» атты XIII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, 2024 ж.; профессор Р. Ділбархановтың 80 жылдығына арналған ANaMed UniForum аясындағы

«Фармация ғылыми мектебінің қалыптасуы мен даму перспективалары: ұрпақ сабақтастығы» атты VII Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциясы, 2025 ж.

**Жарияланымдар:**

Зерттеу нәтижелері бойынша 12 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- Scopus және Web of Science Core Collection деректер базасына кіретін халықаралық рецензияланатын ғылыми журналдағы мақала – 2;

- ҚР Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдардағы мақалалар – 3;

- Халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференциялардағы мақала – 1;

- Шетелдік журналдардағы мақала – 1;

- Өнертабысқа патент – 1;

- Пайдалы модельге патенттер – 2;

- Авторлық куәліктер – 2.

**Диссертацияның көлемі мен құрылымы:**

Диссертациялық жұмыс компьютерлік мәтіннің 185 бетінде баяндалған, кіріспеден, әдеби деректерге шолудан, зерттеу материалдары мен әдістеріне арналған бөлімнен, өзіндік зерттеу нәтижелерін қамтитын үш бөлімнен, пайдаланылған 119 әдеби дереккөзден, қорытындыдан және 17 қосымшадан тұрады. Жұмыс 45 суретпен және 35 кестемен безендірілген.