

Қ.И.СӘТБАЕВ атындағы ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ
ТЕХНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ УНИВЕРСИТЕТІ

СӘТБАЕВ
УНИВЕРСИТЕТІ



ХИМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ
ТЕХНОЛОГИЯЛАР ИНСТИТУТЫ

БЕЙОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТТАРДЫҢ
ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯСЫ КАФЕДРАСЫ



«Қорғауға жіберілді»
«БЗХТ» кафедра меңгерушісі
ХИМ.ҒЫЛ.КАНД., доцент
Жунусбекова Н.М.
05 2019ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «ОРТО, МЕТА, ПАРА-ФТОРОРЫНБАСҚАН БЕНЗОЙ
ҚЫШҚЫЛДАРЫНЫҢ О-БЕНЗОИЛАМИДОКСИМДЕРІ»

5В012000 – «Кәсіптік оқыту» білім беру бағдарламасы бойынша

Орындаған бітіруші

Сейсенбаев Б.Қ.

Ғылыми жетекшісі

х.ғ.д., проф. Исакова Т.К.

Ғылыми кенесшісі

х.ғ.д., проф. Каюкова Л.А.

Норма бақылаушы

тьютор Мырзабекова Ш.У.

Алматы 2019

РЕФЕРАТ

Дипломдық жұмыс кіріспе, 3 бөлім, қорытынды, белгілеулер мен қысқартылулар және 24 атаудан құралған пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Бітіру жұмысы машина жазба мәтінімен 31 бетте жазылған, 3 кесте және 11 сурет көрсетілген.

«Орто-, мета-, пара-фторорынбасқан бензой қышқылдарының О-бензоиламидоксимдері» арналған жұмыста β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим жаңа туындыларының биологиялық белсенділігін болжауы жүргізілді. Олар фобияларға қарсы, антинеуротикалық, кардиотоникалық, антигипертензивті, инсулин ингибиторы, миокардтың инфаркты, вирусқа қарсы қасиеттеріне ие болу мүмкінділігі 95,2–31% тең болуы анықталды.

β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксим бензоил туындалырымен әрекеттесуі арқылы сәйкес О-ароил- β -(морфолин-1-ил)-пропиоамидоксимдер синтезделді .

Алынған О-ароил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің құрылысы элементтік анализ және ИҚ-спектрлерімен анықталды.

РЕФЕРАТ

Дипломная работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка использованной литературы, состоящего из 24 наименований. Работа изложена на 31 страницах машинописного текста, включает 11 рисунков, 3 таблицы.

В работе, посвященной О-бензоиламидоксимам орто-, мета-, пара-фторзамещенных бензойных кислот проведено прогнозирование ожидаемой биологической активности новых производных β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима. Они обладают активностью против фобий, антиневротического, кардиотонического, антигипертензивным, противовирусным, ингибирующим инсулин свойствами и действует как ингибитор инфаркта миокарда, причем вероятность проявления вышеуказанных свойств лежит в пределах 95,2–31%.

Взаимодействием β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима с замещенными производными хлористого бензоила синтезированы соответствующие О-ароил- β -(морфолин-1-ил)-пропиоамидоксимы.

Строение полученных О-ароил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимов доказано элементным анализом и данными ИК-спектров.

ABSTRACT

Diploma work is devoted to O-benzoylamidoximes of ortho-, meta-, para-fluorosubstituted benzoic acids.

The thesis consists of introduction, 3 sections, conclusion, list of references, consisting of 24 titles. The work is presented on 31 pages of typewritten text, includes figures, 3 tables.

In the work on O-benzoyl amidoximes of ortho-, meta-, para-fluorine-substituted benzoic acids, prediction was made of the prediction of expected biological activity of (morpholin-1-yl) propioamidoxime new derivatives. They have anti-phobic activity, anti-neurotic, cardiogenic, anti-hypertensive, antiviral, insulin-inhibiting, antiviral properties, act as an inhibitor of myocardial infarction, and the likelihood of the above properties lies within 95.2–31%.

The interaction of β - (morpholin-1-yl) propioamidoxime with substituted derivatives of benzoyl chloride synthesized the corresponding O-royl- β -(morpholin-1-yl)-propioamidoxime.

The structure of the obtained O-royl- β -(morpholin-1-yl)propioamidoximes was proved by elemental analysis and data from the IR spectra.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	6
1 ӘДЕБИ ШОЛУ	9
2 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ	12
2.1 О-Бензоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	12
2.2 О-(р-Толуоил)- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	12
2.3 О-(р-Метоксибензоил)- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	13
2.4 О-(р-Бромбензоил)- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	13
2.5 О-(р-Хлорбензоил)- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	14
2.6 О-Бензоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі	14
3 ТӘЖІРИБЕ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ	16
3.1 О- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим жаңа туындыларының биологиялық белсенділігін болжау	16
3.2 Жаңа β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим туындыларының синтезі	18
4 ҚОРЫТЫНДЫ	29
5 АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	30
6 ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	31

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі. Туберкулез басқа ауруларға қарағанда жыл сайын жер жүзінде 1,6 млн адам өмірін алатын жұқпалы ауру. Қазіргі таңда бүкіл әлем халқының төрттен бір бөлігі туберкулез ауруына шалдыққан. Әлемдегі белгілі баспасөз басылымдарының бірі «The Lancet» медициналық журналы «Туберкулезден айрылған Әлем» атты халықаралық сарапшылар комиссиясының есебін жариялады [1]. Туберкулезді емдеудің құны аурыды алдын-ала болдырмау үшін жүргізілетін шаралардың құнынан үш еседен артады. Қазіргі замандағы жер жүзінде байқалатын жағдайды түбегейлі өзгерту үшін алдын-ала жүргізілетін туберкулезден сақтандыру, диагностикалау және емдеу саласындағы ғылыми зерттеулерді қолдау қажет.

2018 жылдың қыркүйегінде Біріккен Ұлттар Ұйымы Бас Ассамблеясы жоғары деңгейдегі кездесуді өткізді, онда туберкулезбен күрес маңыздылығы жаһандық басымдық деп жарияланды. Жиналыс өте маңызды және күрделі резолюциясы бойынша әлемде 2018–2022 жылдардың аралығында 40 миллион ауру адамдарды емдеу және 30 миллион ауру себептерін болдырмауға шешім қабылдады.

Қазақстан, Кеңестік Одағының бірқатар елдері қатарлы, бұрын жоғары деңгейде туберкулез ауруымен және оған байланысты өліммен ерекшеленетін. Алайда, соңғы он жыл ішінде тиімді диагностикаға және емделуге қол жеткізу арқасында елде туберкулез ауруын 2,2 есе, өлім-жітім 5,4 есе қысқартылды.

Бұрынғы БҰҰ Бас хатшысы Пан Ги Мун «ЖОО реформалары аясында туберкулезді жою басымды мәселе болып табылады» деп атап өтті. туберкулез кез келген басқа жұқпалы аурулардан гөрі көп адамдардың өліміне әкеледі, бұл ауруға негізінен халықтың ең кедей және осал топтары ұшырайды, ал туберкулездің дәрілікке төзімді түрлері барлық адамзатқа қауіп төндіреді.

Қазіргі заманда қолданылатын препараттарға төзімді болып табылатын осы аурудың жаңа штамдары пайда болды. Басқа бактериялар сияқты, микобактериялар да генетикалық өзгерістерге (мутацияға) ұшырауы мүмкін, нәтижесінде олар туберкулезге қарсы препараттарға табиғи төзімділікке ие болады. Бұл аурудың жаңа формалары – мультирезистенттік туберкулез формаларына төзімді, басқа сөзбен айтқанда көп дәрілерге төзімді туберкулез (МД-ТТ) және супертөзімді туберкулез.

Бұл төзімділік, мүмкін, адам баласының саналы қателігімен байланысты болуы да мүмкін, ауруды емдеу кезіндегі дұрыс дәрілердің пайдаланбауы немесе толықтай ем берілгенін күтпей жарты жерден тоқтатуы.

Дәрілерге сезімтал (ДС) және көп дәрілерге тұрақты (КДТ) туберкулез түрлерін емдеу ұзақ уақытты талап ететін және аса қымбат, оның кері әсері жоғары болады, ұқсас ауру түрлерін қоздыруы мүмкін тіпті өлімге апара алады. Жалпы белгілі ДС туберкулезін бірінші қатарлы дәрілермен емдеу кезіндегі кері әсер беру шамасы 8,0%-дан 85%-ға дейін барады.

Жанама әсерлердің пайда болуы көптеген факторларға байланысты және жеңіл асқазан-ішек ауруларынан ауыр гепатотоксикаға, перифериялық нейропатияға, терінің жанама әсерлеріне және т.б. [2]. Туберкулездің КДТ-ны емдеуде жанама әсерлердің қатаң көрінісі байқалды. Пациенттердің 37,1% бір немесе бірнеше жанама әсері байқалды. Ең жиі кездесетін асқазан-ішек (18,4%), психикалық бұзылулар (5,5%), артралгия (4,7%), гепатит (3,9%), перифериялық невропатия (3,1%), гипотиреоз (2,3%), эпилептикалық талшықтар (2%), дерматологиялық әсерлер (2%), ото-уыттылық (1,6%) және нефроуыттылық (1,2%) [3].

Жақында әлемде қант диабетімен ауыратындардың саны артты. 2014 жылы 18 жастан асқан ересектер арасында қант диабеті 8,5% байқалды. 2016 жылы шамамен 1,6 миллион адам қант диабетінен көз жұмды, ал 2012 жылы 2,2 миллион адам өлімі қан қантының жоғары деңгейіне байланысты болды. Қант диабеті бар адамдардың саны 1980 жылы 108 миллионнан 2014 жылда 422 миллионға дейін өсті. 18 жастан асқан адамдар арасында диабеттің жаһандық таралуы 1980 жылы 4,7% -дан 2014 жылы 8,5% -ға дейін өсті [4].

ДДҰ бағалауы бойынша, 2013 жылы 382 миллион адамнан тұратын қант диабетінің жалпы таралуы 2035 жылға қарай 202 миллионға дейін өседі [4]. Қант диабетінің екі түрі бар: I және II типті диабет. Қант диабетінің екі нысаны ретинопатия, нефропатия және невропатия, сонымен қатар жүректің ишемиялық ауруы, инсульт және перифериялық қан тамырлары ауруларын қоса алғанда, микроваскулярлық нүктелердің көп жүйелі асқынуларына әкелуі мүмкін. Қант диабетін емдеудегі мерзімсіз ауру, өлім, өмір сүру ұзақтығын қысқарту, қаржылық және басқа да шығындар денсаулық сақтаудағы маңызды мәселе болып табылады. 2 типті диабет барлық жағдайлардың шамамен 85-90% құрайды [5, 6].

Осылайша, жаңа туберкулезге қарсы және антидиабетикалық препараттарды іздестіруге, тиімдірек, уыттылығы төмен, экономикалық жағынан қолжетімді болып табылатын инновациялық тәсілге деген қажеттілік бар.

Жұмыстың мақсаты: негізгі базалық синтон β -аминопропиоамидоксимнің құрылымдық модификациясы арқылы алдын ала берілген фармакологиялық әсерге ие және уыттылығы төмен жаңа жоғары эффективті қосылыстарды алудан, сонымен қатар п-толуил-, п-метокси, п-хлор және п-бромбензоил орынбасарларының β -аминопропиоамидоксим молекуласына енгізіп ары қарай турлендіріп, оның физика-химиялық, спектрлік қасиеттерін зерттеумен тұрады.

Зерттеу жұмысының нысандары: β -аминопропил амидоксимдердің О-арилорынбасқан туындылары.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы: Фармакологиялық белсенділігі бар β -аминопропил амидоксимдердің О-арилаорынбасқан туындыларын алу.

Жұмыстың практикалық құндылығы: Жұмыстың күтілген нәтижесі, түбіркүлезге қарсы және/немесе диабетке қарсы әсерлі қосылыстар алу.

1 ӘДЕБИ ШОЛУ

β -Аминопропиоамидоксидтік туындылар сериясында авторлар бифункционалды белсенділігі бар- туберкулезге қарсы және антидиабетикалық белсенділігі бар дәрілік препаратт (ТБД-12) табылды, бұл эксперименталды ДС және КДТ туберкулезін емдеуде *in vivo* рифампицинмен салыстырғанда жоғары белсенділікке ие. КД және КДТ туберкулезбен ауыратын науқастармен емдеудің тиімділігі, тиісінше, рифампицинмен салыстырғанда 1,5 және 2,3 есе жоғары; ТБД-12 уыттылығы рифампиннің уыттылығына қарағанда 5 есе төмен болады [7]. Сонымен қатар, TBD-12 в *vivo* антидиабетикалық есе белсенділікке ие, ол антидиабетикалық агент метформиннің анағұрлым төмен (6,1 есе) өткір тері астындағы уыттылығы [8] мен салыстырғанда 1,2 есе жоғары.

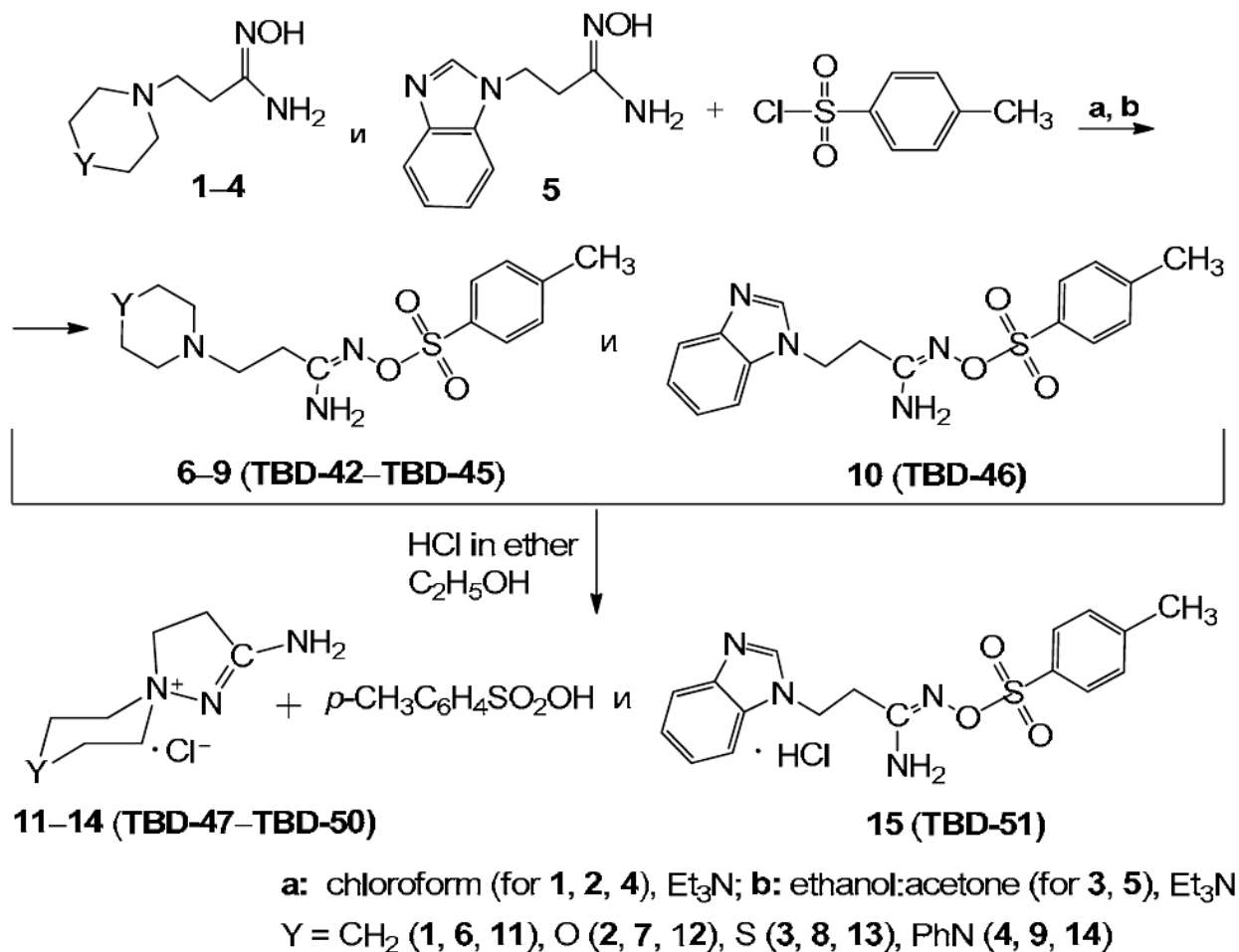
[9, 10] Жұмыстарда биологиялық белсенді О-тозилат- β -аминопропиоамидоксим өнімдерінің хлорлы-2-амин-4,5-дигидро-пиропиразолил аммоний хлоридтердің синтезі және олардың биологиялық қасиеттері зерттелінді. Сульфотоптар – 1930-шы жылдардан бері терапияда антибактериалды агенттер (стрептоцид, норсульфазол, сульфазин, сульфадимерзин, этазол, сульфадимэтоксин, фталазол) ретінде кеңінен қолданылған сульфониламидті препараттардың негізі болып табылатын фармакофор [11]. О-сульфонил-амидоксидтер антиоксиданттармен және липидті пероксидантпен белгілі [12].

In vitro жағдайында О-тозилат- β -аминопропиоамидоксимдер (TBD-42–TBD-46) және олардың сутегі хлоридімен әрекеттесу (TBD-47–TBD-51) өнімдерінің туберкулезге қарсы және антидиабетикалық белсенділігі зерттелінген [13].

β -Пиперидин-1-ил, β -тиоморфолин-1-ил, β -4-фенилпиперазин-1-ил, β -бензимидазол-1-ил орынбасқан пропиоамидоксимдердің р-толуолсульфохлаоридпен өзара әрекеттесуі арқылы 6–10 О-тозилаттар 50-82% алынды (1-суретке сәйкес) [14]. Реакциялар хлороформ немесе ацетон мен хлороформ қоспасы ортасында триэтиламин қатысуымен 2–24 сағ. бойынша бөлме температурасында жүргізілді.

Суда жақсы ерітін О-тозилат β -аминопропиоамидоксим тұз туындылары бастапқы қосылыстарға 6–10 сутекті хлоридін рН 2-ге дейін қосу және абсолютті диэтил эфирінің эквивалентті көлемін әрекеттескен заттардың этанол ерітіндісіне қосу арқылы алынған.

β -Пиперидин, β -тиоморфолин, β -фенилпиперазин туындылары (6–10) реакциярында β -аминопропиоамидоксимдер синтездерінде (11-14) 2-амин-4,5-дигидропиропиразолил хлоридтері алынды. Олар бастапқы өнімдерінің (β -аминопропиоамидоксим О-тозилаталардың) қайта топтастыру арқылы алынған. р-Толуолсульфоқышқылы спиротуындыларының сүзуінен қалған фильтратын концентрлеу кезінде алынады.



Сурет 1. β -Аминопропиоамидоксим О-тозилаттарының синтезі

Құрылымның сақталуы және (15) гидрохлоридтің синтеделуі тек қана О-тозилат- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксимде байқалады (1-сурет).

Авторлардың пікірінше (15) О-тозилат- β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксим гидрохлоридінің пайда болуы спиропиразолин қосылысының түзілуі оның термодинамикалық тиімсіздігіне байланысты.

(6–15) Қосылыстар тобы тиісінше TBD-42–TBD-51 шифрлары бойынша туберкулезге және диабетке қарсы белсенділікке зерттелінді.

Бактерицидтік белсенділікті TBD-42–TBD-51 препараттарынан зерттеу *M. tuberculosis* H37Rv ЛЧ мұражай штамында, Школьникова сұйық ортада жабайы сезімтал штамм (I) және *M. Tuberculosis* туберкулездің екі төзімді жабайы штаммдары [Рифампицинге (II) және МДТ (III) төзімді) өткізілді.

Авторлармен көрсетілгендей 6–14 (TBD-42–TBD-50) қосылыстарының кейбірі М-тің H37Rv және I туберкулезінің ЛЧ штамдарында 50,0 мкг/мл концентрациясында бактерицидтік белсенділікті көрсетті. Бұл қосылыстар тобы рифампицинге (II) төзімді және *M. tuberculosis* (III) МЛУ штамдарына белсенділігі жоқ.

ТБД-42–ТБД-51 шифрлары бойынша тексерілген 6–15 қосылыстар тобының α -амилаза ферментіне қатысты антидиабетикалық скрининг жүргізілді.

Зерттелген үлгілердің арасында α -амилазаға қатысты 50%-дан асқан ингибиторлық белсенділікті бірде бір препарат көрсетпеген. Қалыпты ингибиторлық белсенділікке ие (27-ден 29%-ға дейін) TBD-42, TBD-43, TBD-47 препараттар ие. Төмен ингибиторлық белсенділікке (13-тен 24% -ға дейін) TBD-44–TBD-46, TBD-48–TBD-51 ие болған. Активтілікті салыстыру стандартты препараты акарбоза α -амилазаға қарсы 51,6% ингибиторлық белсенділікті көрсетті.

Зерттелген О-тозилат- β -аминопропиоамидоксимдер мен 2-(гетероамино)-1,5-диазаспиро[4,5]декан-1-ен-5-аммониум хлоридтері топтарында ЛП штаммында қалыпты туберкулездің белсенділігі бар препараттар анықталды. Солардын ішінде морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, бензимидазол-1-ил (бензимидазол спиротуындыларын қоспағанда).

2 ТӘЖІРБИЕЛІК БӨЛІМ

Реакцияның жүруі және жекеленген қосылыстар иод буында дақтың пайда болуымен, Sorbfil (ЗАО Сорбполимер) пластинкасында жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен УФ-254 индикаторы арқылы бақыланды. Элюент ретінде концентрирленген аммиак қосылған 3:1 қатынасында этанол мен бензол қоспасы қолданылған. ИҚ спектрлер «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr пластинкаларының арасында жазылған. Стандартты процедураларға сәйкес синтездеу, қосылыстардың қайта кристаллизациясы және TLC (EtOH, i-PrOH, ацетон, хлороформ, диэтил эфир) үшін элюент ретінде пайдаланылған еріткіштер дайындалды. Барлық синтезделген қосылыстардың элементтік анализ мәліметтері тәжірибе нәтижелері бөлімінде сәйкесінше кестелерде келтірілген.

2.1 О-Бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды 250 мл-лік колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиоамидоксим, 30 мл хлороформ (CHCl₃) ертіндісін құйяды, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,41 г, (0,34 мл; 0,0029 моль) мөлшерде бензоилхлоридтің (C₆H₅COCl) 4 мл хлороформда (CHCl₃) ертіндісін қосады. Реакциялық қоспасы суыған жағдайда, оны су моншасында қыздырып отырады.

Реакциялық қоспаны 4 сағат аралығында, реакция толық жүргенше араластырады.

Реакция жүргенін бақылау мақсатында ЖҚХ жасалынды. Элюент – 3:1 қатынасында алынған этанол мен бензолдың қоспасы.

1. Бастапқы зат – бензоилхлорид (C₆H₅COCl)
2. Амидоксимнің этанолда ертіндісі.
3. Реакциялық қоспа.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтездің соңында алынған өнімді тоназытқышқа қояды. Тунба толығымен түскен кезде сүзгілеу арқылы 0,78 г (0,0022 моль) О-бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим 76% шығыммен алынды. Балқу температурасы 120°C, R_f 0,44.

2.2 О-(р-Толуоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды 250 мл-лік колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиоамидоксим, 30 мл хлороформ (CHCl_3) ерітіндісін құйяды, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,41 г, 4 мл хлороформда (CHCl_3) 0,38 мл (0,0029 моль) мөлшерде пара толуол бензоилхлорид ($\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{COCl}$) ерітіндісін қосады. Реакциялық қоспа суыған жағдайда, оны су моншасында қыздырып отырады.

Реакциялық қоспаны 1 сағат аралығында, реакция толық жүргенше араластырады.

Реакция жүруін бақылау мақсатында ЖҚХ жасалынды. Элюент – 3:1 қатынасында алынған этанол және бензолдың қоспасы.

1. Бастапқы (р- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$) пара-толуоилхлорид
2. Амидоксимнің этанолда ерітіндісі.
3. Реакциялық қоспа.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтез соңында алынған өнім тоңазытқышқа қойылды. Тунба толығымен түскен кезде сүзу арқылы 0,05 г (0,0015 моль) 81% шығыммен О-р-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим алынды, қайнау температурасы 128°C , $R_f = 0,54$.

2.3 О-(р-Метоксибензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды 250 мл-лік колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиоамидоксимнің 30 мл хлороформдағы (CHCl_3) ерітіндісі құйылды, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,49 г (0,0029 моль) мөлшерде бензилхлорформиаттің ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_2$) 4 мл хлороформдағы (CHCl_3) ерітіндісі қосылды. Реакциялық қоспа суыған жағдайда, ол су моншасында қыздырылды. Реакциялық қоспаны реакция толық жүргенше араластырады.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Элюент – 3:1 қатынасында алынған этанол мен бензолдың қоспасы.

1. Бастапқы бензилхлорформиат ($\text{C}_8\text{H}_7\text{ClO}_2$)
2. Амидоксимнің этанолда ерітіндісі.
3. Реакциялық қоспа.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтез соңында алынған өнім тоңазытқышқа қойылды. Бірнеше сағаттан кейін өнімді сүзу арқылы 0,84 г (0,0029 моль) О-р-метоксибензоил-β-

(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим алынды (шығымы 84%), қайнау температурасы 127,3°C, $R_f=0,53$.

2.4 О-(р-Бромбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиоамидоксим, 30 мл хлороформ (CHCl_3) ерітіндісі құйылды, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,64 г (0,0029 моль) мөлшерде пара бромбензилхлоридтің ($\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClO}$) 8 мл хлороформдағы (CHCl_3) ерітіндісі қосылды. Реакциялық қоспа суыған жағдайда, ол су моншасында қыздырылды.

Реакциялық қоспаны реакция толықтай жүргенше араластырылды. Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды.

ЖҚХ 3:1 (этанол/бензол)

1. Бастапқы пара бромбензилхлорид ($\text{C}_7\text{H}_4\text{BrClO}$)
2. Амидоксимнің этанолда ерітіндісі
3. Реакциялық қоспа

ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтез соңында алынған өнім тоңазытқышқа қойылды. Бірнеше сағаттан кейін өнімді сүзу арқылы 7 г (0,0029 моль) О-р-бромбензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим алдынды (шығымы 76%), қайнау температурасы 143°C, $R_f=0,56$.

2.5 О-(р-Хлорбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиоамидоксимнің 30 мл хлороформдағы (CHCl_3) ерітіндісі құйылды, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,51 г (0,0029 моль) мөлшерде дихлорбензальдегидтің ($\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$) 4 мл хлороформдағы (CHCl_3) ерітіндісі қосылды.

Реакциялық қоспа суыған жағдайда, ол су моншасында қыздырылды. Реакциялық қоспа реакция толықтай жүргенше араластырылады.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. Элюент 3:1 қатынысында этанол мен бензол қоспасы.

1. Бастапқы дихлорбензальдегид ($\text{C}_7\text{H}_4\text{Cl}_2\text{O}$)
2. Амидоксимнің этанолдағы ерітіндісі
3. Реакциялық қоспа

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтез соңында алынған өнім тоңазытқышқа қойылды. Бірнеше сағаттан кейін өнімді сүзу арқылы 0,59 г (0,0029 моль) О-(р-хлорбензоил)-β-

(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим алынды (шығымы 55%), қайнау температурасы 140,3 °С, $R_f=0,4$.

2.6 О-Бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды колбаға 0,50 г (0,0029 моль) пропиооамидоксим, 30 мл хлороформ (CHCl_3) ертіндісін салдық, араластыра және тамшылап (тамшы жылдамдығы 5 секундта 1 тамшы) отырып 0,41 г (0,0029 моль) мөлшерде пара бензоилхлорид ($\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$) 4 мл хлороформ(CHCl_3) ертіндісі қосылды.

Реакциялық қоспа суыған жағдайда, ол су моншасында қыздырылды.

Реакциялық қоспаны реакция толық жүргенше араластырдық.

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. Элюент 3:1 қатынысында этанол мен бензол қоспасы.

1. Бастапқы бензоилхлорид ($\text{C}_7\text{H}_5\text{ClO}$)
2. Амидоксимнің этанолдағы ертіндісі
3. Реакциялық қоспа

Реакция жүру бағытын бақылау үшін ЖҚХ қолданылды. ЖҚХ реакция толықтай соңына дейін жүргенін көрсетті.

Синтез соңында алынған өнім тоңазытқышқа қойылды. Бірнеше сағаттан кейін өнімді сүзу арқылы 0,59 г (0,0029 моль) О-бензоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксими алынды (шығымы 59%), қайнау температурасы 132,5 °С, $R_f=0,51$.

3 ТӘЖІРБИЕ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ

3.1 β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксим жаңа туындыларының биологиялық белсенділігін болжау

Биологиялық белсенді қосылыстар үшін таңдалған іздеу стратегиясы синтезделген заттардың бастапқы іріктеу қағидаты бойынша фармакологиялық зерттеулер талдауына негізделген. Зерттеу тәсілі морфолин-1-ил)пропиоамидоксимнің химиялық модификацияларының жаңа туындыларының әсерін фармакологиялық бағалау болып табылады.

Заттардың биологиялық белсенділігін кешенді зерттеудің шынайы мүмкіндігін компьютерлік болжаудың жаңа технологияларының дамуы қамтамасыз етеді, олардың көмегімен химиялық қосылыстардың мүмкін болатын белсенділік түрлерін болжап, болжам нәтижелеріне сәйкес зерттелетін заттарды тестілеуден өткізеді.

В.Н. Орехович атындағы биомедицина химиясының ҒЗИ-нда әр түрлі биологиялық белсенді көп көлемді химиялық заттарды үйретуші сұрыптама қолданып, «құрылым - белсенділік» арасындағы байланыс сараптамасына негізделген PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – органикалық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймақтарын болжау) компьютерлік жүйесі жасалып, дамытылуда.

PASS-тың негізгі құраушылары:

- биологиялық белсенділікті болжау;
- химиялық қосылыстар құрылымын сипаттау;
- «құрылым - белсенділік» - SAR base арасындағы байланыс туралы мәліметтер мен білім базасы;
- биологиялық белсенділік аймағын болжау алгоритмі.

PASS-та биологиялық белсенділік химиялық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймағы түрінде келтірілген. Әр қосылыс үшін кез келген жағдайларда көрсете алуы мүмкін белсенділік түрлерінің тізімі бар. PASS-та зат өз аймағында көрсетілмеген биологиялық белсенділік түрлеріне ие болмайды деп қабылданады. Бірақ заттың кейбір белсенділігі туралы ақпараттар қол жетімді көздерден табылмаған немесе биологиялық белсенділікке ие, бірақ бұл белсенділікке сынап көрілмеген жағдайлар да болуы мүмкін. Бұл болжам PASS алгоритмі қолданылуының статистикалық тұрақтылығына байланысты «құрылым - белсенділік» арасындағы байланыс сараптама нәтижелері мен осының негізінде орындалатын болжамдарға қатты әсер етпейді.

Бір айта кетерлігі, PASS көмегімен органикалық қосылыстардың объективтік жіктелуінің кез-келген әдісі қолданылуы мүмкін. Егер сәйкес кластар шынымен молекулалар құрылымының ерекшеліктерімен анықталса, онда осы кластарға жатқызу болжамы толық сәтті болады. Мысалы, PASS бойынша кейбір сандық бірліктер мәндері «белсенділік» ретінде қарастырылады: егер бірлік мәні осы интервалда жатса, зат «белсенді» және басқа жағдайларда «белсенді емес» болады. Сондықтан PASS-тың қолданылуы

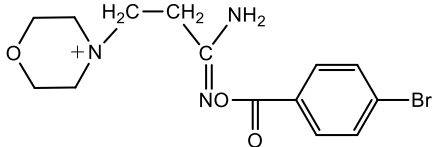
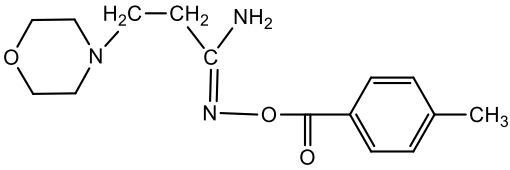
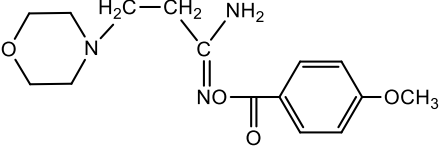
аумағы биологиялық белсенділік аймағы болжамы бойынша қолданылуынан да өте кең ауқымды.

PASS-та биологиялық белсенділік аймағын болжау нәтижелері сәйкес белсенділіктер мен ықтималдылықтары P_a «белсенді болу» («to be active») мен P_i «белсенді болмау» («to be inactive») реттелген аттар тізімі ретінде ұсынылады. Реттелу P_a - P_i түрлілігінің азаюымен орындалуып, белсенділіктің ықтимал түрлері болжанған аймақтың бас жағында орналасады. Болжанған белсенділік аймақ кез-келген таңдауымен сарапталады, бірақ жасырын түрде белсенділіктер кіргізіледі, олар үшін $P_a > P_i$ болады. PASS программасы үшін орташа дәлдік 85%-ға жуық болғандықтан, оны практикада толықтай қолдануға болады [15, 16].

Кесте 1. О-Ароил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің ықтимал биологиялық белсенділігі

Қосылыс	P_a	P_i	Белсенділік
1	2	3	4
	0,886	0,008	Phobic disorders treatment
	0,701	0,040	Antineurotic
	0,585	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,212	0,190	Antiviral (Adenovirus)
	0,321	0,067	Antihypertensive
	0,294	0,081	Cardiotonic
	0,221	0,048	Diabetic nephropathy treatment
	0,867	0,012	Phobic disorders treatment
	0,650	0,055	Antineurotic
	0,581	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,311	0,072	Antihypertensive
	0,280	0,090	Cardiotonic
	0,219	0,052	Diabetic nephropathy treatment
	0,882	0,009	Phobic disorders treatment
	0,622	0,064	Antineurotic
	0,338	0,061	Antihypertensive
	0,563	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,278	0,034	Antiarrhythmic
	0,313	0,070	Cardiotonic
	0,184	0,120	Diabetic nephropathy treatment
	0,952	0,002	Phobic disorders treatment
	0,671	0,049	Antineurotic
	0,569	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,406	0,105	Antiviral (Picornavirus)
	0,330	0,064	Antihypertensive
	0,306	0,074	Cardiotonic
	0,251	0,020	Diabetic nephropathy treatment
	0,358	0,147	Antiviral (Rhinovirus)
	0,319	0,125	Insulysin inhibitor

1-Кестенің жалғасы

1	2	3	4
	0,866	0,013	Phobic disorders treatment
	0,661	0,052	Antineurotic
	0,559	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,306	0,181	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,265	0,038	Antiarrhythmic
	0,599	0,072	Antineurotic
	0,582	0,094	Antieczematic
	0,577	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,350	0,159	Antiviral (Rhinovirus)
	0,433	0,074	Insulysin inhibitor
	0,367	0,139	Antiviral (Picornavirus)
	0,359	0,052	Antihypertensive
	0,334	0,059	Cardiotonic
	0,377	0,136	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,894	0,011	Phobic disorders treatment
	0,666	0,050	Antineurotic
	0,477	0,015	Antieczematic
	0,549	0,004	Myocardial infarction treatment
	0,349	0,161	Antiviral (Rhinovirus)
	0,351	0,108	Insulysin inhibitor
	0,352	0,156	Antiviral (Picornavirus)
	0,373	0,047	Antihypertensive
	0,372	0,046	Cardiotonic
0,313	0,027	Antiarrhythmic	

PASS программасы бойынша биспидин жаңа туындыларын болжау үшін, олардың мүмкін болатын, фармакологиялық белсенді түрлеріне іздестіру жүргізілді. 1-кестеде PASS программасының синтезделген О-ароил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим туындыларына қолданылу нәтижелері келтірілген.

Кестеден көрініп тұрғандай, жаңа О-ароил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің ықтимал биологиялық белсенділігі туындыларының фобияларға қарсы, антиневротикалық, кардиотоникалық, антигипертензивті, инсулин ингибиторы, миокардтың инфаркты, вирусқа қарсы қасиеттерінің болу ықтималдылығы 95,2–31% құрайды. PASS бағдарламасы бойынша жүргізілген болжамдарға сүйеніп, алынған мәліметтер нәтижесінде О-ароил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдер қатарында фобияларға қарсы белсенділігі жоғары болады деп жорамалданды.

3.2 Жаңа β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим туындыларының синтезі

Туберкулезге қарсы медициналық практикада рифампицин мен изониазид қолданылады. «Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ-ның синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасындағы зерттеу нәтижелері β-жағдайда орынбасқан

пропиоамидоксим туындылары туберкулоостатик әсерімен бірге диабетке қарсы және т.б. белсенділіктері анықталған [17-22]. β-Туындыларының кең спектрлі белсенділіктерге ие болуы осы қатардың қосылыстары арасынан жаңа эффективті дәрілік заттар іздестірудегі маңызын жоғарылатады [23, 24].

Дәрілік заттар терапиясының қауіпсіздік мәселесі көптеген мамандардың назарын аударады. Бүгінде дәрілік заттардың жағымсыз жанама әсерлері барлық жағдайларының ішінде госпитализациялау үлесіне 5% тиеді. Емдеу құны едәуір жоғарылап, өмір сүру сапасы төмендеп, шейіт болу 0,1– 0,01% құрайды.

Әрине жанама әсерлерді кейбір емделушілер ағзасы жақсы қабылдап, препарат қабылдауды тоқтатқан соң немесе мөлшерін азайтқан соңжанама әсерлер жоғалып кетеді. Алайда көптеген дәрілік заттар кейбір мүшелерді (бауыр, бүйрек, жүйке жүйесі, қан айналууды бұзып апластикалық анемия мен т.б. қан ауруларын туғызады) зақымдап, созылмалы аурулардың пайда болуына әкеліп, ең қауіптісі өлімге соқтырады.

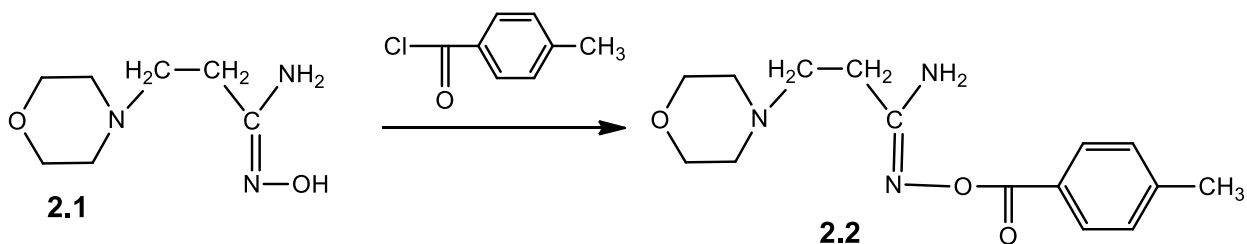
Қазіргі кезде айналымда жүрген импорттық туберкулезге қарсы қолданылатын препараттардың бағасы қымбат әрі әрқашанда қол жетерлік емес. Осыған байланысты жаңа жоғары эффективті және денсаулыққа қауіпсіз туберкулезге қарсы препараттарды іздеу маңызды болып қала береді. Жаңа жоғары эффективті және қауіпсіз, дәрілік заттар шығару үшін фармакологиялық қасиеттері анықталған заттардың синтезін жүргізу қажет.

Синтезделген туындылардың ішінен туберкулезге және диабетке қарсы жоғары белсенділікке ие қазіргі медицинада қолданылатын дәрілік заттармен салыстырғанда белсенділіктері жоғары препараттар табылды.

Азот атомдары бар гетероциклді топтарды орынбасушылар ретінде енгізу арқылы қосымша фармакофорлық топтармен пропиоамидоксимдердің құрылымын модифицирлеу кең спектрлі фармакологиялық әсерлері бар жаңа қосылыстардың синтезделінуіне алып келді.

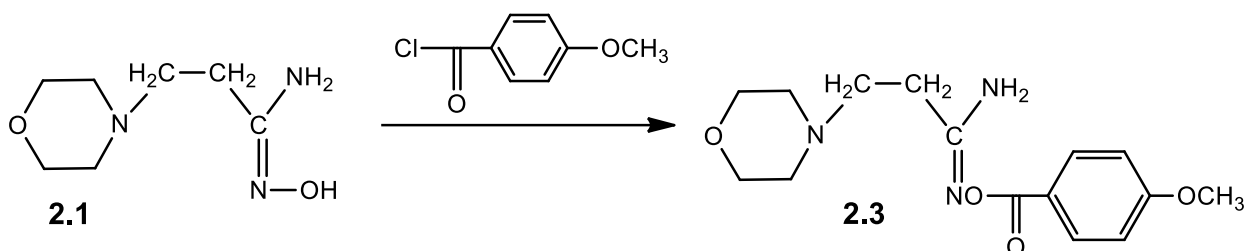
Соңғы кездері туберкулезге қарсы заттарды синтездеуі мен зерттеуге үлкен мән берілуде. Фтор-бензоил-орынбасқан бензолхлоридтер қолжетімді болмағандықтан О-(фторбензоил)орынбасқан β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің синтезі жүргізілген жоқ.

(2.1) β-(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксимді метил-орынбасқан бензой қышқылының ангидридімен (бензилхлорформиатпен) ацилдеу реакциясы бойынша оның (2.2) О-толуоилтуындысы алынды:

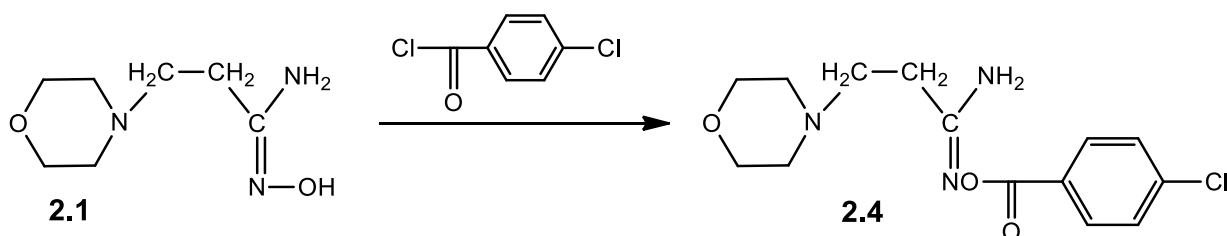


Сурет 2. О-(p-Толуоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

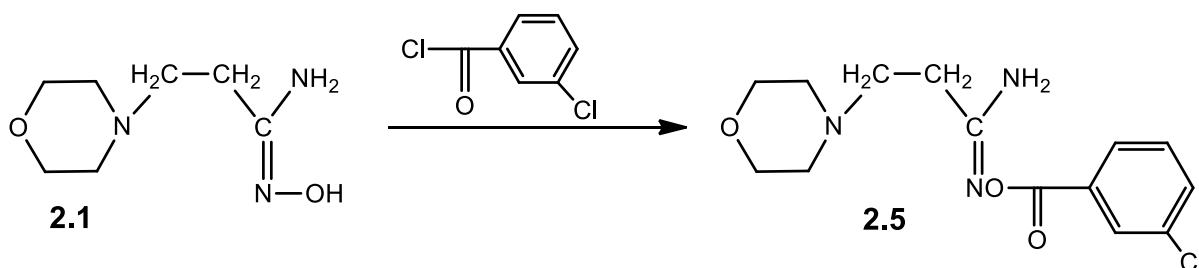
Ацилдеу реакциясы жағдайында (2.1) β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимді әр түрлі ацилдеу агенттерімен хлороформ ерітіндісінде әрекеттестіргенде сәйкес (2.3-2.6) О-бензоил-, О-(р-метоксибензоил)-, О-(р-хлор-бензоил)- және О-(м-хлор-бензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдері 55–84% шығыммен синтезделінді (2–6 суреттерге сәйкес).



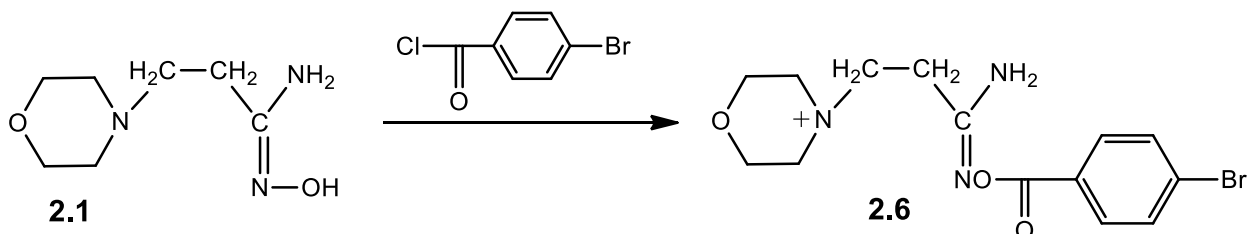
Сурет 3. О-(р-Метоксибензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі



Сурет 4. О-(р-Хлорбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі



Сурет 5. О-(м-Хлорбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі



Сурет 6. О-(р-Бромбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі

Синтезделген О-ароил-орынбасқан β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдері (2.2–2.6) сүзу арқылы бөлініп, реакция өнімдері кристалл түрінде болды. О-ароил-орынбасқан β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің (2.2–2.6) шығымы, құрамы мен ИҚ-спектрлері ЖҚХ (Sorbfil, элюент – 3:1 қатынасында алынған этанол мен бензолдың қоспасы), элементтік сараптама және ИҚ-спектроскопия әдістерімен анықталды (3-кесте).

Кесте 2. (2.2–2.6) О-ароил-орынбасқан β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдерінің шығымдары мен физика-химиялық сипаттамалары

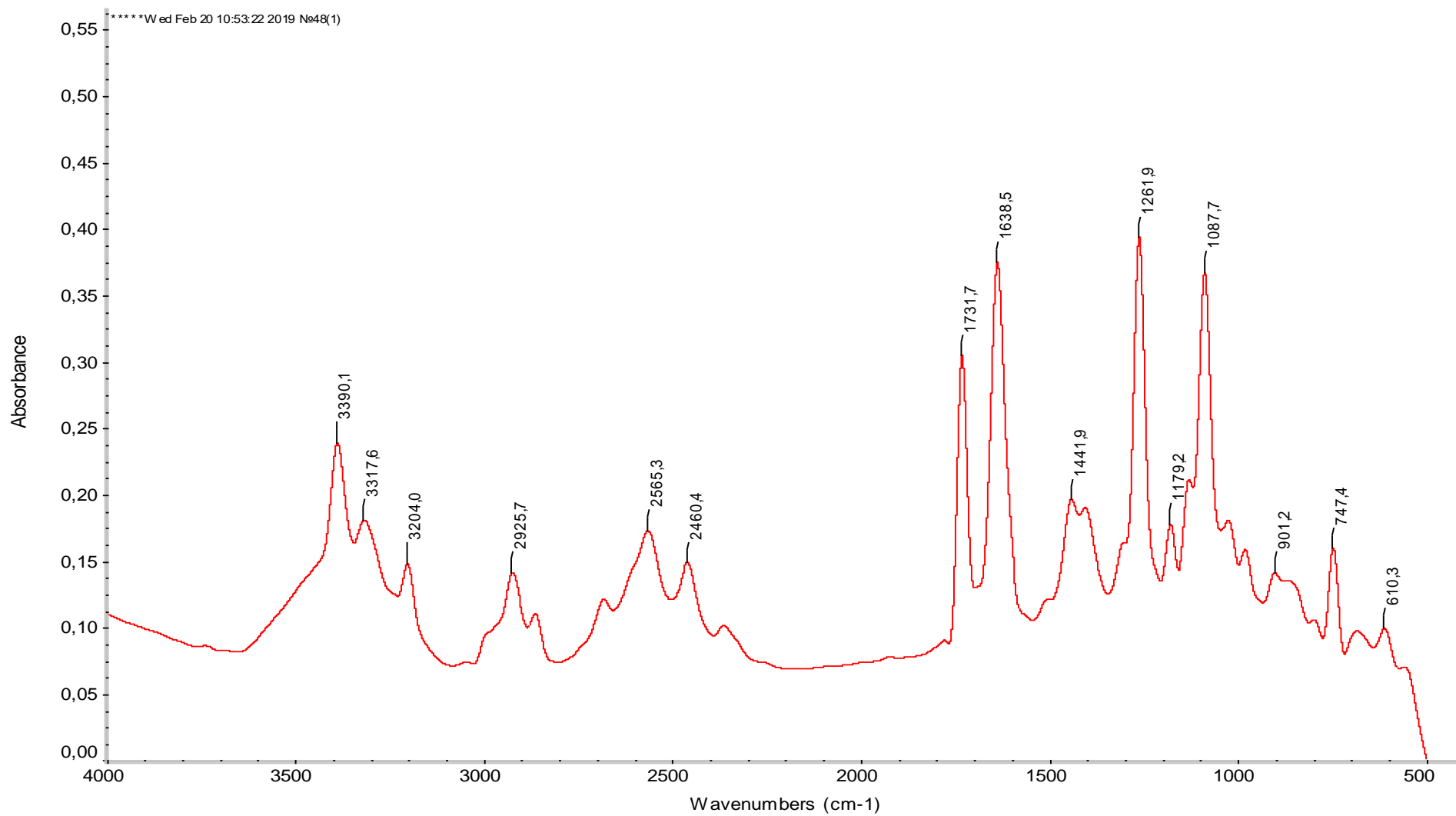
Қосылыстар	Орынбасар	Шығымы, %	R _f	Табылған, % Есептелген, %			Брутто- формула
				С	Н	Н	
2.2	CH ₃	81	0,54	54,96	6,76	12,82	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₃
2.3	OCH ₃	84	0,53	52,40	6,45	12,22	C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₄
2.4	Cl	59	0,52	48,29	5,5	12,07	C ₁₄ H ₁₉ Cl ₂ N ₃ O ₃
2.5	Br	76	0,56	42,82	4,88	10,7	C ₁₄ H ₁₉ BrClN ₃ O ₃

Кесте 3. (2.2–2.6) О-ароил-орынбасқан β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдерінің ИҚ-спектрлеріндегі байланыстардың жутылу жолақтарының жиілігі, см⁻¹

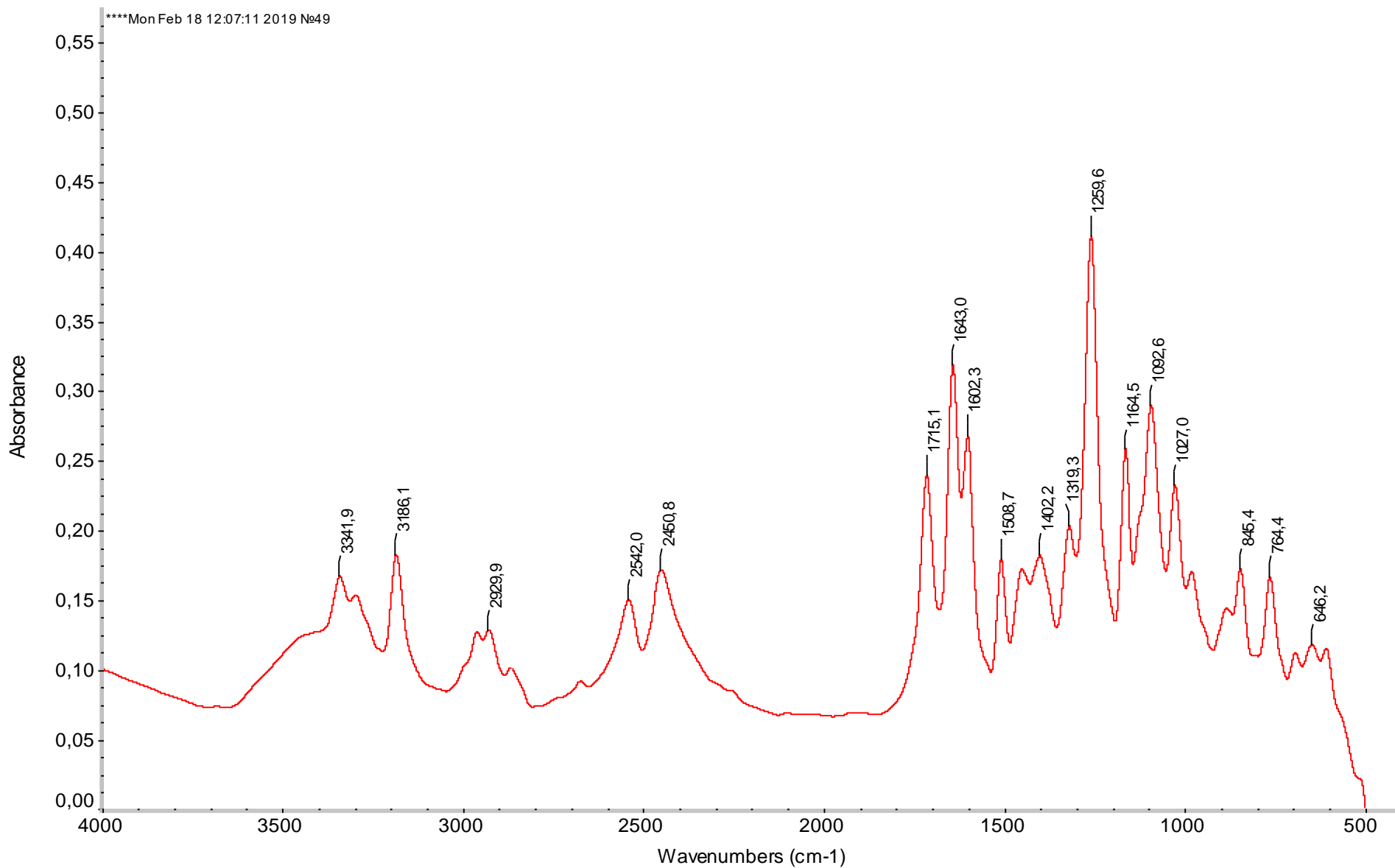
Қосылыс	C=O	C=N	NH және C=C	C-O	C-N	N-O	N-H
2.2	1731	1639	*	1262	1179	1088	3294, 3317,3390
2.3	1715	1643	1602	1260	1165	1027	3186, 3341, 3284
2.4	1735	1637	*	1258	1176	1013	3203, 3318, 3394
2.5	1735	1635	*	1247	1121	1066	3196, 3365

Ескерту – тербелу жолақтары бір-бірімен қабаттасады.

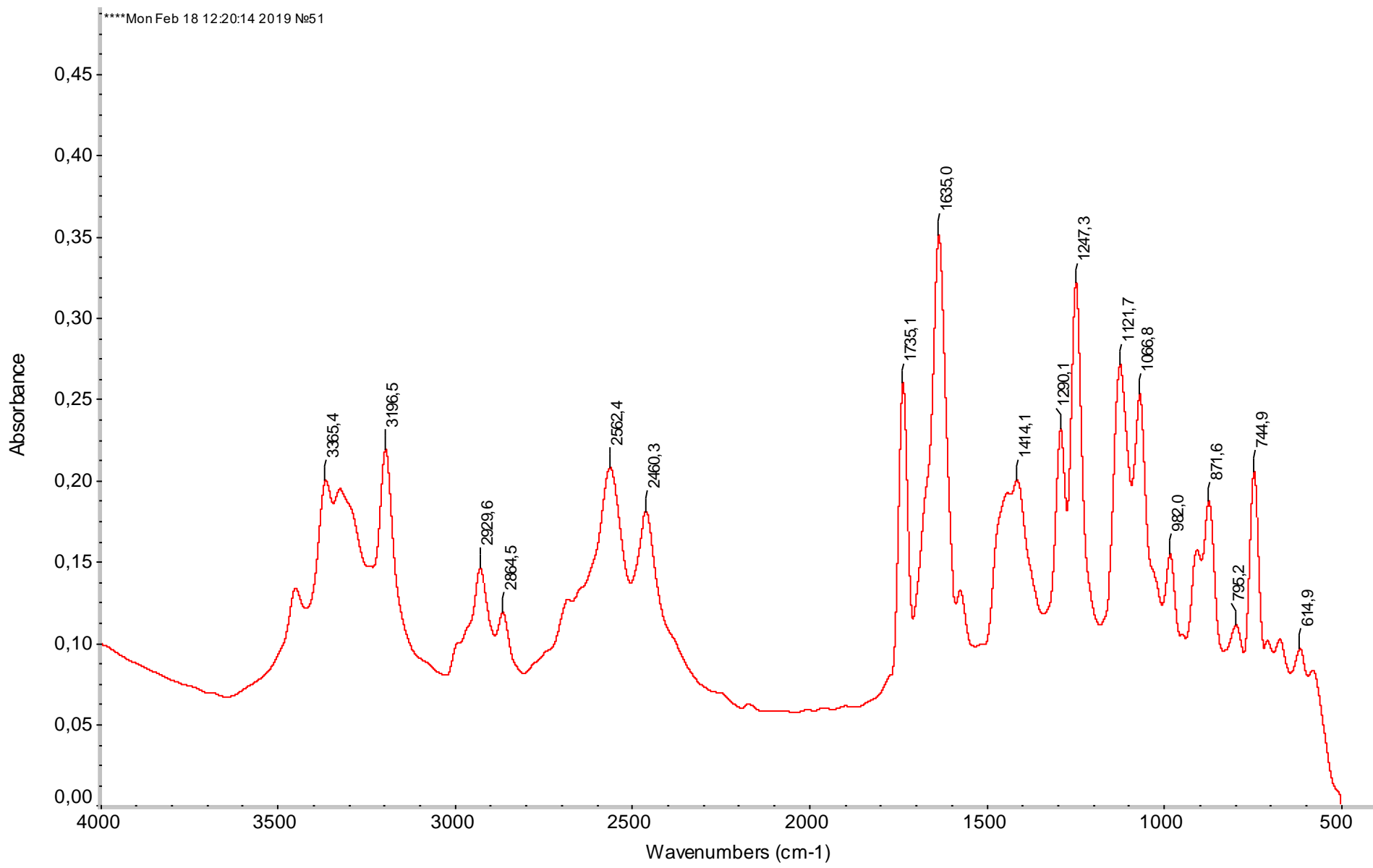
Этерификация (2.2-2.6) өнімдерінің құрамы мен құрылысы элементтік сараптама, ИҚ спектроскопия, мәліметтерімен сәйкес келеді. Эфирлер ИҚ спектрінде гидроксил тобының жұтылу жолағы жоғалып, C=N-байланысының ($1632-1719\text{ см}^{-1}$), C=O күрделі эфирлік топ ($1715-1735\text{ см}^{-1}$) пен арил радикалына тән интенсивті жұтылу жолақтары пайда болады (7-11 суреттерге сәйкес).



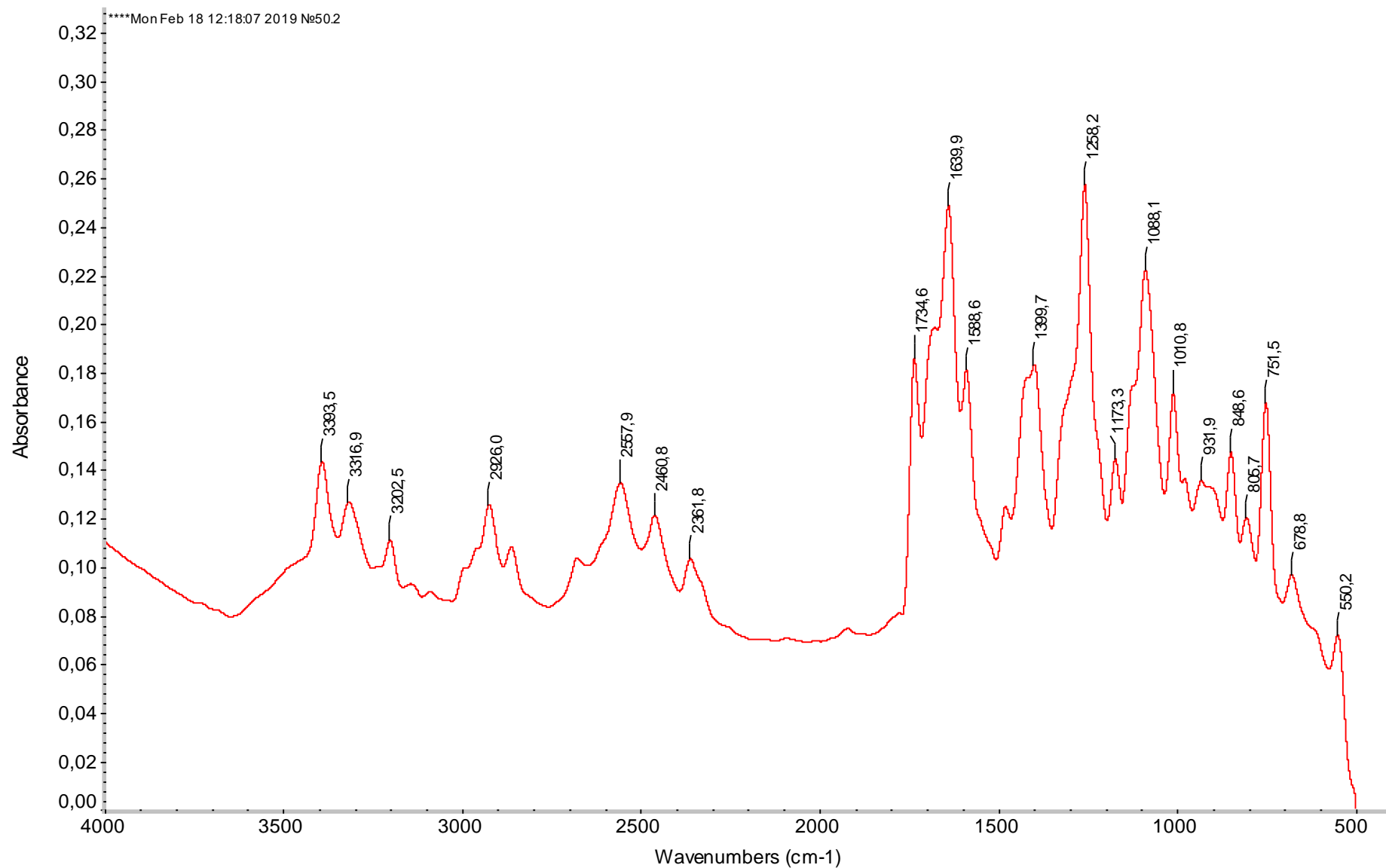
Сурет 7. О-(р-Толуоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим ИҚ спектрі



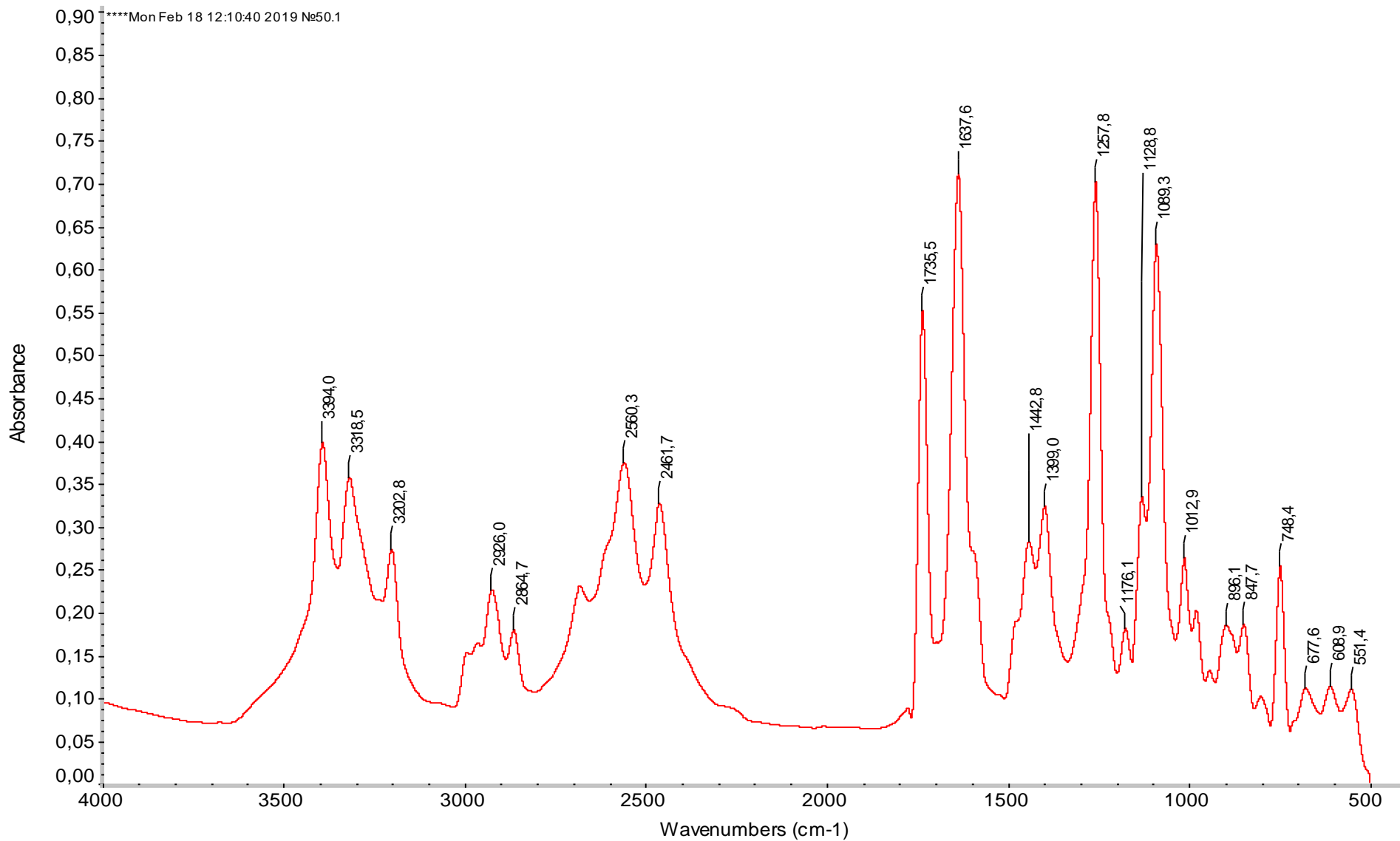
Сурет 8. О-(р-Метоксибензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтез ИҚ спектрі



Сурет 9. О-(р-Бромбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтез ИҚ спектрі



Сурет 10. О-(р-Хлорбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі ИҚ спектрі



Сурет 11. О-(р-Хлорбензоил)-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим синтезі ИҚ спектрі

ҚОРЫТЫНДЫ

Өткізілген зерттеудің нәтижесінде мынандай қысқаша тоқтамдар жасауға болады:

1. β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксим жаңа туындыларының биологиялық белсенділігін болжауы жүргізілді. Олар фобияларға қарсы, антинеуротикалық, кардиотоникалық, антигипертензивті, инсулин ингибиторы, миокардтың инфаркты, вирусқа қарсы қасиеттеріне ие болу мүмкінділігі 95,2–31% тең болуы анықталды.
2. β -(Морфолин-1-ил)пропиоамидоксим хлорлы п-метил, п-метокси, п-хлор, п-бромбензоил мен әрекеттесуі арқылы сәйкес О-ароил- β -(морфолин-1-ил)-пропиоамидоксимдер синтезделді.
3. Алынған п-орынбасқан О-ароил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксимдердің құрылысы элементтік анализ және ИҚ-спектрлерімен анықталды.

АНЫҚТАМАЛАР , БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі терминдерге сәйкес анықтамалар қолданылады:

Модификация - (кейінгі латын тілінен. *modification* - өзгеру, лат. *modus* – өлшем, түр, бейне және *facio* -жасаймын), түрөзгеріс, қайта түзілу, жаңа қасиеттердің пайда болуы

Жұқа қабатты хроматография – заттарды бөлу, талдау және физика-химиялық зерттеу әдісі.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) – органикалық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймақтарын болжау

қ.т.– қайнау температурасы, °С

сағ– сағат

R_f –хроматография коэффициенті

ЖҚХ– жұқа қабатты хроматография

ИҚ – инфрақызыл

мл – миллилитр

г – грамм

ДС –Дәрілерге сезімтал

ҚДТ – көп дәрілерге тұрақты

БҰҰ – Біріккен Ұлттар Ұйымы

ДСҚЖҚ – денсаулық сақтау қызметтеріне жаппай қамту

ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

Кітаптар мен монографиялар тізімі:

11. Машковский Д.М. Лекарственные средств. 14-е издание. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 2. – С. 273-288.

13. Bernfeld P. // In: Methods in Enzymology, Colowick S. P. and Kaplan N. O. (eds.). New-York: Academic Press, 1955. – P. 149-158.

16. Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Захаров А.В., Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Степанчикова А.В. Компьютерное прогнозирование биологической активности химических соединений // В кн. Азотсодержащие гетероциклы. – М.: ICSPF, 2006. – С. 92-97.

Мерзімді басылымдар тізімі:

1. Reid M.J.A., Arinaminpathy N., Bloom A., Bloom B.R, Boehme C., Chaisson R., Chin D.P., Churchyard G., Cox H., Ditiu L., Dybul M., Farrar J., Fauci A.S, Fekadu E Fujiwara., P.I., Hallett T.B., Hanson Ch.L., Harrington M., Herbert N., Hopewell Ph.C., Ikeda Ch., Jamison D.T., Khan A.J., Koek I., Krishnan N., Motsoaledi A., Pai M., Raviglione M.C., Sharman A., Small P.M., Swaminathan S., Temesgen Z., Vassall A., Venkatesan N., van Weezenbeek K., Yamey G., Agins B.D., Alexandru S., Andrews J.R., Beyeler N., Bivol S., Brigden G., Cattamanchi A., Cazabon D., Crudu V., Daftary A., Dewan P., Doepel L.K., Eisinger R.W., Fan V., Fewer S., Furin J., Goldhaber-Fiebert J.D., Gomez G.B., Graham S.M., Gupta D., Kamene M., Khaparde S., Mailu E.W., Masini E.O., McHugh L., Mitchell E., Moon S., Osberg M., Pande T., Prince L., Rade K., Rao R., Remme M., Seddon J.A., Selwyn C., Shete P., S.S., Stallworthy G., Vesga J.F., Vilc V., Goosby E.P. Building a tuberculosis-free world: The Lancet Commission on tuberculosis // The Lancet.- 2019. - Vol. 393.- №.10178.

2. Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N., Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis // Clinical epidemiology and global health. – 2015. – Vol. 3. – P. 80-90.

3. Yang T.W., Park H.O., Jang H.N., Yang J.H., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Lee C.E., Kim J.W., Kang D.H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study // Medicine. – 2017. – Vol. 96, Issue 28. – e7482.

4. Forouhi N.G. and Wareham N.J. Epidemiology of diabetes // Medicine (Abingdon). – 2014. – Vol. 42, N 12. – P. 698-702.

5. Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. P. 1371-1435. ISBN 978-1-4377-0324-5.

6. Australian Indigenous HealthInfoNet, Chronic conditions: Diabetes. Accessed 31 August 2016.

7. Заключительный отчет по проекту КН МОН РК «Производные β -аминопропиоамидоксимов как новые, нетоксичные и активные туберкулостатики», 2003 г. – Инв. номер № 0203 РК 00809. – С. 57-62.

8. Патент РК № 32421. Применение гидрохлорида О-пара-толуоил- β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима в качестве противодиабетического средства / Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Гуляев А.Е., Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Нургожин Т.С.; опубл. 16.10.2017, Бюл. №10.

9. Байтурсынова Г.П., Каюкова Л.А., Героникаки А., Пралиев К.Д., Кенесбекова А.К. Синтез о-пара-толуолсульфонил- β -аминопропиоамидоксимов // Химический журнал Казахстана. – 2016. – № 4. – С. 114-122.

10. Каюкова Л.А., Байтурсынова Г.П., Героникаки А., Пралиев К.Д., Акатан К., Шаймордан Е., Кайнарбаева Ж.Н. Тозилаты β -аминопропиоамидоксимов в условиях отщепления уходящей группы // Химический журнал Казахстана. – 2016. – № 4. – С. 328-335.

12. Doulou I., Kontogiorgis C., Koumbis A.E., Evgenidou E., Nadjipavlou-Litina D., Fylaktakidou C. Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonyl-amidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2014. – № 80. – P. 145-153.

14. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Мырзабек А.Б., Токсанбаева Б.Т., Бисмилда В.Л., Чингисова Л.Т., Гуляев А.Е., Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д. in vitro противотуберкулезная и противодиабетическая активность О-тозилатов- β -аминопропиоамидоксимов и хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диазаспиро[4,5]декан-1-ен-5-аммониумов // Химический журнал Казахстана. – 2018. – № 3. – С. 255–265.

15 Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений// Рос. хим. ж. (Ж.рос.хим.об-во им. Д.И.Менделеева). –2006. –Т. 50, № 2. – С. 66-75.

17. Kayukova L.A., Praliyev K.D., Orazbayeva M.A., Dusembayeva G.T., Uzakova A.B., Toxanbayeva B.T., Bismilda V.L., Chingissova L.T. Search for new antitubercular drugs among the salts and bases of o-aroylation products of β -(thiomorfolin-1-yl)- and β -(4-methylpiperazin-1-yl)propioamidoximes // Химический журнал Казахстана. – 2019. – № 1. – С. 95–101.

18. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Ахелова А.Л., Кемельбеков У.С., Пичхадзе Г.М., Мухамеджанова Г.С., Кадырова Д.М., Насырова С.Р. Местноанестезирующая активность новых производных амидоксимов // Хим.-фарм. журн. – 2011, Том 45.- № 8.- С.22-25.

19. Иннов. пат. № 21542 РК. Нетоксичное производное В-(бензимидазол-1-ил) пропиоамидоксима, активное при лечении экспериментального туберкулеза/ Бисмилда В.Л., Оразбаева М.А., Каюкова Л.А.; опубл. 14.08.2009, Бюл. №8.

20. Иннов. пат № 21543 РК. Производное β -(пиперазин-1-ил)пропиоамидоксима как бактерицидное средство против чувствительных,

устойчивых и многолекарственноустойчивых штаммов *M. tuberculosis* Каюкова Л.А., Бисмилда В.Л.; опубл. 20.12.2011, Бюл. №12.

21. Иннов. пат № 21544 РК. Высокоактивное на чувствительных штаммах *M. tuberculosis* производное В-(тиоморфолин-1-ил) пропиоамидоксима/ Каюкова Л.А., Оразбаева М.А., Бисмилда В.Л.; опубл. 20.12.2011, Бюл. №12.

22. Патент на полезную модель № 1983. Комбинация противотуберкулезных средств второго ряда с производными β-аминопропиоамидоксимов при экспериментальном лечении многолекарственноустойчивого туберкулеза / Каюкова Л.А.; Пралиев К.Д.; Дюсембаева Г.Т.; Узакова А.Б.; Токсанбаева Б.Т.; Бисмилда В.Л.; Чингисова Л.Т.; Сумесинова К.М.

23. Иннов. пат № 24825 РК. 3-(β-(Пиперидин-1-ил)) этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолы как местноанестезирующие средства/ Каюкова Л.А.а, Мухамеджанова Г.С., Кадырова Д.М., Пичхадзе Г.М., Пралиев К.Д.; опубл. 15.11.2011, Бюл. 11.

24. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Ахелова А.Л., Кемельбеков У.С., Пичхадзе Г.М., Мухамеджанова Г.С., Д.М. Кадырова, С.Р. Насырова Местноанестезирующая активность новых производных амидоксимов// Хим.-фарм. журн. – 2011.- Том 45, № 8.- С.22-25.