

## АНДАТПА

философия докторы (PhD) академиялық дәрежесін алу үшін  
6D072100 – «Органикалық заттардың химиялық технологиясы» мамандығы  
бойынша жазылған диссертациялық жұмысқа

### УЗАКОВА АСЕМ БАКИТЖАНОВНА

#### «Жаңа материалдар – Қазақстанның денсаулық сақтаудағы мәселелерін шешуге арналған $\beta$ -аминопропиоамидоксимдердің гетероциклді туындылары (туберкулез бен диабетті емдеу)»

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі.** Әлемде қант диабетімен сырқаттанудың күрт өсуі байқалады, ал туберкулез, әсіресе оның MDR (көп дәріге төзімді) түрі денсаулық сақтаудың ұлттық және халықаралық мәселесі болған және болып қала береді. Туберкулез және қант диабеті салдарынан науқастар ұзақ уақыт жұмыс жасау қабілетінен айырылып, мүгедек болып қалуы немесе өліп кетуі мүмкін. Туберкулез бен қант диабетінің кросс-пандемиясын емдеу ұзақ процесс. Жаңа көп функционалды уыттылығы төмен, тиімділігі жоғары және экономикалық қолжетімді дәрілерді жасау фармацевтика мен медицина үшін өзекті болып табылады. Бұл ретте екі созылмалы аурудың ауыртпалығын азайтып және оларды емдеудің қысқа мерзімді болуын қамтамасыз ететін, жоғары әлеуметтік және экономикалық тиімділікті күтуге болады.

Амидоксимдер имин және амин топтарының азот атомдарымен және оксимдегі оттегі атомымен амбидентті реакциялар жүргізу мүмкіндігі бар қосылыстардың тартымды класы болып табылады.

«А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында жазылған диссертациялық жұмыстың ғылыми жетекшісі химия ғылымдарының докторы, профессор Л.А.Каюкованың тобында  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдердің қатары зерттелінеді; синтез әдістері, реакциялық қабілеттілігі, зерттелініп отырған заттардың қайта топтасулары бойынша тәжірибелер жинақталған.

$\beta$ -Аминопропиоамидоксимдердің және 5-орыналмасқан фенил-3-[ $\beta$ -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолдардың арасынан бір мезетте екі түрлі биологиялық белсенділікке ие қосылыстар: туберкулезге қарсы айқын белсенді ДТ (дәріге тұрақты) және MDR (көп дәріге тұрақты) *M. Tuberculosis* штаммдары бойынша және диабетке қарсы белсенді қосылыстар анықталды.

Зерттеліп отырған жаңа  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер туындыларының өзекті көп функционалды биологиялық қасиеттері туберкулезге және диабетке қарсы қасиеттерінің анықталынуы дәрілік заттардың өзара сіңуінде қауіпті төмендетіп, дәрі қабылдау тәртібін жақсартып, фармакокинетикалық профильді болжауды оңтайландырады.

**Зерттеудің ғылыми жаңалығы.** Диссертация жұмысында келесі нәтижелерге қол жеткізілді:

– Гидролиз жағдайында 1,2,4-оксадиазолдар қайта топтасқан спиропиразолинді қосылыстарға ауысады.

–  $\beta$ -Аминопропиоамидоксимдердің фенацилбромидтермен ацетонда әрекеттесуі жаңа қосылыстар – орыналмасқан 1,2,4-оксадиазиндердің түзілуіне алып келді – (5-фенил-3-[ $\beta$ -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазиндер). Бұл қосылыстардан фармакологиялық тиімді тұздар: оксалаттар мен цитраттар алынды.

– Синтезделген қосылыстар туберкулез бен диабетке қарсы *in vitro* скринингтен өтті. Медицина тәжірибесінде қолданылатын эталондық қосылыстардан да *in vitro* жоғары белсенділікке ие қосылыстар анықталды.

– Синтезделген  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер туындыларының биологиялық потенциалын *in silico* PASS анализіне тексердік, олар: амидоксимдер О-эфирлері, 3,5-диорыналмасқан 1,2,4-оксадиазолдар және 3,5-диорыналмасқан 1,2,4-оксадиазиндер. Туберкулезге қарсы белсенділік төмен ықтималдылықпен болжанады, бұл біздің молекулаларымыздың бізге белгілі туберкулезге қарсы қосылыстардан салыстырмалы түрде белсенділігі жоғары және жаңа қосылыс екенін көрсетеді; жоғары ықтималдылықпен мынадай белсенділіктер болжанады: фобия бұзылуларын емдеу, антиневротикалық, антидискинетикалық, бүйрек қызметін ынталандыру және алкогольге қарсы әрекет ету. Бұл белсенділіктер одан әрі эксперименттік зерттеулердің нысаны болуы мүмкін.

ChemSpider, CSLS және Integrity дерекқорларындағы іздеу, біздің зерттеп отырған молекулаларымыздың ешқайсысы белгілі құрылымдар арасында жоқ екенін анықтады, бұл да біздің нәтижелеріміздің салыстырмалы жаңалығын көрсетеді.

Осылайша, туберкулезге және диабетке қарсы қасиеттері дәлелденген  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер туындылары осы фармакотерапиялық салалардағы құрылым-белсенділік қатынастары туралы ақпаратты айтарлықтай байытты.

**Ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспармен байланысы.** Диссертациялық жұмыс ғылыми-зерттеу жоспарларына сәйкес орындалды: «Бірегей инновациялық биологиялық белсенді полифункционалды қаныққан карбо- және гетеро(аза-, окса- және/немесе тиа) циклдік жүйелердің жаңа буынын құрудың іргелі негіздері, ғылыми тәсілдері мен әдістері, практикалық медицина, ветеринария және өсімдік шаруашылығы үшін» (2012–2014), « $\beta$ -Аминопропиоамидоксимдердің жаңа туындылары негізінде туберкулезге қарсы және диабетке қарсы препараттарды жасау» (2015–2017), «Базисті бастапқы қосылыс негізінде табиғи және синтетикалық қосылыстардан композициялық функционалды топтары бар классикалық және жасыл нәзік органикалық синтездің әдістерімен күрделі молекулалық жүйелерді синтетикалық жобалау» (2015–2017), «Бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарда белгілі қасиеттері бар жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (2018-2020).

**Зерттеуді қамтамасыз етудің әдістемелік базасы.** «А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ материалдық-техникалық базасы келесі жекеменшік жабдықтарды қамтиды: Sigma, Aldrich, ТМД компаниялары өндіретін синтездерге арналған реагенттер мен еріткіштер қоры, біліктілігі «химиялық таза», «тазартылған», «сараптамаға арналған таза», әртүрлі өндіріс жылдарындағы күнделікті химиялық жабдықтар, Институттың физикалық әдістер зертханасында «Nicolet 5700 FTIR» ИҚ-спектрометрі бар. Ұжымдық пайдалануға арналған ұлттық зертханада (С.Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан мемлекеттік университеті, Өскемен қ.) қажетті ЯМР-спектрлік мәліметтер алынды. Бірлескен орындаушылардың материалдық-техникалық базасы заманауи жұмыс істейтін жабдықтарды қамтиды. ҚР ДСМ Туберкулез проблемалары ұлттық орталығының референттік зертханаларының микробиологтары негізінен туберкулезге қарсы күрес жөніндегі дүниежүзілік демеушілік ұйымдармен (ДДҰ, Жаһандық қор, ExpandTB) жоғары деңгейдегі заманауи жабдықтарды, бөлмелерді және вивариумды қолданады. Назарбаев Университетінің Өмір туралы ғылымдар орталығының фармакологтары фармакологиялық зерттеулер үшін әлемдік өндірушілердің жоғары сапалы 2012 жылдан басталған зертханалық жабдықтарға ие.

**Зерттеу мақсаты:** Жаңа көп функционалды органикалық қосылыстар –  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер туындыларының: 1) 1,2,4-оксадиазолдар; 2) 1,2,4-оксадиазиндер және олардың фармакологиялық тиімді тұздары оксалаттар мен цитраттардың реакциялық қабілеттілігі, нәзік құрылысы, синтез әдістерін әзірлеудің нәтижесінде алынған мәліметтерді туберкулез бен қант диабеті ауруын емдеуде дәрілік зат ретінде қолданудың мүмкіндігі. Сондай-ақ синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділігін химоинформатика әдістерімен алынған *in silico* деректерінің сәйкестігін *in vitro* эксперименттік мәліметтермен салыстырып бағалау.

**Зерттеу міндеттері:**

– 3-( $\beta$ -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолдар қатары үшін Боултон-Катрицкий қайта топтасу шарттарының жүйелі зерттеуін орындау;

– Каталитикалық жүйелерді қолданып **а:**  $3K_2CO_3$ , 18-crown-6,  $C_6H_5CH_3$ , 50 °C, **б:**  $Pd_2(dba)_3$ , Xantphos,  $K_2CO_3$ , диоксан, 100 °C және **в:**  $(Et)_4NI-(Et)_3N$ , ацетон, бөлме температурасында  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер қатарын ( $\beta$ -аминотоп: пиперидин-1-ил; морфолин-1-ил; бензимидазол-1-ил; 4'-фенилпиперазин-1-ил; тиоморфолин-1-ил) орыналмасқан фенацилбромидтермен каталитикалық алкилдеу;

– Биологиялық белсенді субстраттар 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазиндер оксалаттары мен цитраттарының ерігіштігін жақсарту арқылы потенциалды дәрілік заттардың биожетімділігін арттыру;

– Жаңа  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдердің потенциалды биологиялық белсенділігін *in silico* хемоинформатика әдістерімен талдау;

– Синтезделген қосылыстарды туберкулез бен диабетке қарсы *in vitro* скринингтен өткізу.

**Зерттеу әдістері:** Нәзік органикалық синтез, ИҚ-спектроскопия және ЯМР спектроскопия, элементтік анализ және дәріге сезімтал (ДС) және көпдәріге тұрақты (КДТ) *M.tuberculosis* штамдарында туберкулезге қарсы *in vitro* микробиологиялық скрининг және  $\alpha$ -амилаз бен  $\alpha$ -глюкозидазды белсенділікке *in vitro* диабетке қарсы скрининг.

**Зерттеу нысандары:** Синтезделген 3-( $\beta$ -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолдар қатарындағы Боултон-Катрицкий қайта топтасу өнімдерінің *in silico* скринингі,  $\beta$ -амидоксимдердің фенацилбромидпен алкилдеу өнімдері – 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазиндер және олардың фармакологиялық тиімді тұздары оксалаттары мен цитраттары.

**Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:**

1. *O-ароил*- $\beta$ -пиперидинпропиоамидоксимдер гидрохлоридтері мен негіздерінің, 3-( $\beta$ -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолдардың синтезі мен құрылысы;
2. 3-( $\beta$ -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолдарға хлорлы сутек пен судың әсер етуінен спиропиразолинді құрылысқа қайта топтасуы;
3. 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазиндер және олардың тұздары: оксалаттары мен цитраттарының синтезі және құрылысы;
4. Кейбір жаңа  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдер туындыларының жоғары *in vitro* туберкулезге және диабетке қарсы белсенділіктері;
5. 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазиндер мен олардың тұздары: оксалаттар мен цитраттардың *in silico* скринингі.

**Автордың диссертациялық жұмысқа қосқан жеке үлесі** амидоксимдер және олардың биологиялық қасиеттері туралы әдебиеттерге шолу жасау,  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдердің жаңа туындыларының синтезін жүргізу және алынған нәтижелерді ашуға тікелей қатысуы болып табылады.

**Жұмыстың апробациясы.** Жұмыстың негізгі нәтижелері ғылыми-практикалық және халықаралық конференцияларда, семинарларда ұсынылып, талқыланды: Михаил Григорьевич Кучеровтың ғылыми мұраға арналған Бүкілресейлік «Қанықпаған қосылыстар химиясының қазіргі заманғы жетістіктері: алкиндер, алкендер, арендер және гетероарендер» атты халықаралық конференциясы (Санкт-Петербург, 2014); ҚБТУ «Мұнай-газ саласының инновациялық даму мәселелері» VI Халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Алматы, 2014); XXII Ресей Ұлттық Конгресі «Адам және медицина» (Мәскеу, 2015); «Синтетикалық органикалық химия бойынша Анадолы конференциясы» халықаралық конференциясы (Түркия, 2015); «А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ Еңбек Қызыл Ту орденді 70 жылдығына арналған «Химия және химиялық технология дамуының перспективалық бағыттары» атты халықаралық ғылыми конференциясы (Алматы, 2015); Дәрілік химия бойынша IX Бірлескен жиналыс (Греция, 2015); «OrgChem-2016» халықаралық ғылыми конференциясы (Санкт-Петербург, 2016); «Адам және медицина» XXV Ресей ұлттық конгресі (Мәскеу, 2018); «Astana Biotech 2018» халықаралық симпозиумы (Астана, 2018); «Төртінші өнеркәсіптік революция жағдайындағы

ғылым, білім және өндіріс» халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Қарағанды, 2018); Дәрілік және синтетикалық химия бойынша 2-ші Альпі қысқы конференциясы (Австрия 2020). «Химиялық ғылым мен химиялық білім берудің заманауи аспектілері: теория және практика» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференция (Алматы, 2021-2022).

**Жұмыстың практикалық маңыздылығы.** Ағымдағы зерттеулерде  $\beta$ -аминопропиоамидоксимдердің реакциялық қабілеттілігі зерттелді; жаңа қосылыстарды синтездеудің әдістері әзірленді; олардың құрылымы физика-химиялық және спектрлік әдістер кешенін қолданып анықталды; олардың құнды биологиялық қасиеттері – туберкулезге және диабетке қарсы қасиеттері анықталды.

### **Жарияланымдар**

Орындалған жұмыстың нәтижесі 29 ғылыми жарияланымдар, соның ішінде:

– Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігі Білім және ғылым саласындағы бақылау комитеті ұсынған журналдарда 7 мақала жарияланған;

– Қазақстан Республикасының инновациялық (1) және пайдалы моделге (2) жалпы 3 патент алынған;

– Scopus және Web of Science деректер қорына енгізілген халықаралық ғылыми журналдарда 4 мақала жарияланған;

– Халықаралық, шетелдік және республикалық ғылыми конференциялар, семинарлар материалдар жинақтарында 15 тезис жарияланған.

**Диссертацияның құрылымы мен көлемі:** Диссертация кіріспеден, үш бөлімнен тұрады, оның біріншісінде синтез әдістері, құрылысы және биологиялық қасиеттері туралы қысқаша әдебиеттік шолу келтірілген; екінші бөлімде өз тәжірибелеріміздің нәтижелері талқыланды; үшінші бөлімде (тәжірибелік бөлім) жаңа қосылыстарды синтездеу әдістері көрсетілген; қорытынды; пайдаланылған әдебиеттер тізімі; қолданбалар. Диссертация 106 бетте баяндалған, 21 кесте, 10 сурет, пайдаланылған әдебиеттер тізімі 123 атаудан тұрады.