

**Исаева Ұлжалғас Бақытжанқызының**  
6D074800 – «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандығы бойынша  
философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынған  
**«Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы**  
**қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны**  
**химиялық жасау»**  
тақырыбында орындалған диссертациялық жұмысының  
**АҢДАТПАСЫ**

**Зерттеу тақырыбының өзектілігі:** Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы № 945 қаулысы бойынша 2020 жылдан бері Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020 – 2025 жылдарға арналған кешенді жоспары іске асырылып келеді. Елімізде инновациялық дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды әзірлеу жөніндегі ғылыми зерттеу орталықтары мен фармацевтикалық кластерлердің болмауы, инновациялық технологиялардың, ғылымды қажет ететін инновациялық дәрілік заттар мен медициналық бұйымдар деңгейінің төмендігі, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізуге арналған зертханалардың және медициналық сынақтар жүргізуге арналған зертханалардың жеткіліксіздігі, фармацевтикалық өндірістер үшін халықаралық стандарттарға (GMP) сәйкес даярланған ғалым кадрлар мен жұмыскерлердің жеткіліксіздігі еліміздегі фармацевтикалық өнеркәсіптің дамуын қиындатады.

Жаңа дәрілік препараттарды әзірлеу саласындағы зерттеулердің инновациялық және озық бағыттарының дамуына, сондай-ақ өткен ғасырдың ғылыми жаңалықтарына қарамастан, жұқпалы аурулар проблемасы әлемнің барлық елдерінде өзекті болып қала береді. Мұны ДДҰ деректері дәлелдейді, бұл жұқпалы аурулардан зардап шегушілердің өлімі әлемде жұқпалы емес аурулардан (ЖИА, инсульт, ӨСОА) кейін үшінші орында, ал табысы төмен елдерде жұқпалы аурулардан болатын өлім бірінші орында тұр. Жүргізілетін емнің тиімсіздігінің себептерінің бірі инфекция қоздырғышының дәріге төзімділігінің таралу деңгейінің жоғарылауы болып табылады, бұл жүргізілетін емнің тиімділігінің төмендеуіне немесе толық жоғалуына және тиісінше жаңа дәрі-дәрмектерді іздеу қажеттілігіне әкеледі.

Бактериялық инфекциялармен күресу әдісі ретінде химиопрофилактика мен химиотерапияның маңыздылығын, әсіресе төтенше эпидемиялық жағдайларда халықты уақтылы қорғау тұрғысынан асыра бағалау қиын.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және әзірлеу, сондай-ақ максималды терапевтік тиімділік пен қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіру фармацевтикалық химияның басты міндеттерінің бірі болып табылады.

Қаныққан азагетероцикландар жоғары биологиялық әсерлі болуы және синтездеу жолдарының қарапайым технологиясының салдарынан көптеген ірі дүниежүзілік фармацевтикалық өнеркәсіптер мен университеттік зерттеу орындарының зерттеу нысандары болып табылады. Азагетероциклды химияның аталған бағытының негізгі жетістіктері ретінде олардың көрсететін

биологиялық әсерінің кең спектрлі жоғары болуы есебінен дүниежүзі химик ғалымдарының қызығушылығын арттырып отырған орынбасқан азагетероциклдердің полифункционалды туындыларының синтезі болып табылады. Азагетероцикландар туындысының молекуласына басқа фармакофорлық фрагменттерді енгізу оларда болжалды да, күтпеген де биологиялық белсенділік түрлерінің пайда болуына әкеледі.

Диссертациялық жұмыстың өзектілігі келесі негізгі факторлармен анықталады: тәжірибелік медицина үшін минималды жанама әсерлі биологиялық белсенді препараттарды алу қажеттілігі, фармакологиялық белсенді қосылыстар алу үшін нәзік органикалық химияның мол мүмкіндіктерін пайдаланумен зерттелініп жатқан азагетероцикландар мен олардың түрленген туындыларының қатарында туындаған биологиялық әсер мен құрылымдық ерекшеліктерге қатысты мәселелерді шешумен байланысты теориялық ұсыныстарды кеңейту мен тереңдету.

Қазіргі таңда инфекциялық сырқаттардың кеңінен таралуы мен микроағзалардың қолданыстағы антибиотиктер мен саңырауқұлақтарға қарсы заттарға резистенттігінің пайда болуы әр түрлі қосылыстар қатарынан жаңа антимикробтық агенттерді іздестіруді өзекті мәселе болып табылады.

#### **Зерттеудің мақсаты:**

Молекуладағы инфекцияға қарсы, микробқа қарсы/фунгицидтік қасиеттер беретін орынбасарларды енгізу арқылы С- және N- орынбасқан пиперидиндердің, циклді аминдердің негізінде биологиялық белсенді субстанцияларды химиялық жасау және өндіріс технологиялық сызбанұсқасын әзірлеу.

#### **Зерттеудің міндеттері:**

1. Пиперидин құрамды күрделі эфирлер мен фторбензойлы қышқылдардың амидтерін синтездеу және олардың суда ерігіш қалыптарын алу;

2. Алынған қосылыстардың құрылысын физико-химиялық ИҚ,  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  ЯМР спектроскопия, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), микроанализ әдістері арқылы дәлелдеу;

3. Қосылыстардың *in vitro* инфекцияға қарсы/микробқа қарсы/фунгицидті белсенділігін, цитоуыттылығын, өткір улылығын анықтау;

4. Іріктеп алынған жетекші қосылысты (субстанцияны) стандарттау, тұрақтылығын және сапалық спецификациясын анықтау;

5. Алынған биологиялық белсенді субстанцияның технологиялық сызбанұсқасын жасау.

#### **Зерттеу әдістері:**

Классикалық органикалық химия әдістері, физико-химиялық, биологиялық, фармацевтік-технологиялық, фармакологиялық, статистикалық.

#### **Зерттеу нысандары:**

Потенциалды фармакологиялық белсенді N-алкил-, N-алкоксиалкил-, N-бензил-4,4-пиперидиндердің диорынбасқан туындылары, фторбензой қышқылдарының амидтері.

Қойылған мақсатты жүзеге асыру жолында синтетикалық және аналитикалық мәселелер қатарын (синтезделініп алынған құрылымдардың нәзік кеңістіктік құрылысын анықтау, пиперидин циклындағы әртүрлі орынбасарлардың табиғаты мен олардың циклындағы орнының биологиялық белсенділігіне әсерін анықтау) шешу қарастырылады.

### **Зерттеу пәні:**

Зерттеу нысандары мен олардың химиялық түрленулерінің мақсатты өнімдерін алуға әкелетін химиялық процестер, сондай-ақ синтезделген қосылыстардың жұқа құрылымы мен қасиеттерін зерттеу.

Пиперидин құрамды күрделі эфирлер мен фторбензойлы қышқылдардың амидтерін синтездеу және олардың суда еритін тұздарын синтездеу, олардың құрылысын заманауи физико-химиялық әдістердің көмегімен анықтау, қосылыстардың антибактериялық, антимиқробтық, фунгицидтік, цитотоксикалық қасиеттерін анықтау. Потенциалды биологиялық белсенді субстанцияны стандарттау және оны өндірудің технологиясын жасау.

### **Қорғауға ұсынылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:**

1) қаныққан азотты гетероциклдер химиясының дамуының, потенциалды инфекцияға қарсы препараттар ретінде жаңа фармакологиялық белсенді фторқұрамды С- және N-орынбасқан пиперидиндердің және амидтердің бағытты молекулярлық дизайнының, олардың құрылымдық ерекшеліктері мен конформациялық талдауының жаңа теориялық және қолданбалы аспектілері;

2) потенциалды биологиялық белсенді заттар алу үшін жаңа синтондар;

3) олардың негізінде инфекцияға қарсы заттар алу мақсатында терең медициналық-биологиялық зерттеуге ұсынылды;

- AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-21, AIP-23 және AIP-29, *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін заттар;

- AIP-23, *Escherichia Coli* қоздырғышымен күресетін заттар;

- AIP-19, AIP-20 және AIP-21 *Candida albicans* қоздырғышымен күресетін заттар;

- AIP-18, AIP-24, AIP-27, AIP-28 вирусқа қарсы әсер ететін заттар.

4) «құрылым-белсенділік» өзара байланыстылығы;

5) 1-бензил-4-(*n*-фтор-бензоилоксиимино)пиперидин гидрохлоридін (AIP-15) өндірудің технологиялық сызбанұсқасы;

6) Биологиялық белсенді субстанция 1-бензил-4-(*n*-фтор-бензоилоксиимино)пиперидин гидрохлоридінің (AIP-15) тұрақтылығы, ұйымдылығы және сапа спецификациясын зерттеу нәтижелері.

### **Зерттеудің ғылыми жаңалығы:**

Қазіргі уақытта бірегей фармакологиялық қасиеттерге ие пиперидин туындыларының саны орасан көп, алайда пиперидин химиясына деген ғалымдардың қызығушылығы әлі де басылмауда. Бұл жұмыста пиперидин циклындағы азот атомында алкоксиалкил-, арилалкилді орынбасарлары бар потенциалды фармакологиялық белсенді жаңа  $\gamma$ -пиперидондардың молекулярлық дизайны жасалды. Дизайн екі бағытта жүргізілді: 1) қосылыс-көшбасшының (прототип), негізінен пиперидин туындыларының, фармакологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер қорын ескере отырып,

фторқұрамдас фрагменттерді енгізу арқылы бастапқы аминдер мен аминді кетондарды бағытты түрлендіру; 2) бастапқы молекулаларға жаңа фармакофорлық фрагменттерді енгізу жолымен құрылымдарды құрастыру.

Мақсатты құрылымдарды алу үшін органикалық синтездің препаративті қарапайым әдістері қолданылды – натрий боргидридімен тотықсыздандыру, оксимдеу және Фаворский реакциясы жағдайында үшіншілік ацетиленқұрамды пиперидолдарды, пиперидинкетоксимдерді ацилдеу, Шоттен-Бауман бойынша *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензоилхлоридтермен аминдерді ацилдеу арқылы фторбензой қышқылдарының амидтері синтезделді.

Жүргізілген түрлендірулердің соңғы өнімдері потенциалды инфекцияға қарсы, сонымен қатар микробқа қарсы/фунгицидтік, антибактериалды препараттар болып табылады.

Түрлендіру пиперидинді циклдағы С-4 жағдайдағы гидроксил тобының, карбонил тобының қатысуымен жүзеге асырылды.

Бастапқы  $\gamma$ -пиперидондардың молекуласына енгізілген және биологиялық белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелген құрылысшы блоктар этинилді, гидроксилді, карбоксилді топтар, оксим фрагменті, әртүрлі карбон қышқылдарының ацильді қалдықтары – адамантанкарбон, *о*-, *м*-, *п*-фторбензой қышқылдары болып табылады.

Жаңа пиперидинқұрамды туындылардың және амидтердің бағытты түзілуіне әкелетін синтезделген пиперидолдар мен аминдердің ацилдеу жағдайы жасалды.

ІҚ және ЯМР спектроскопия мәліметтерінің негізінде алынған қосылыстардың құрылысы нақтыланды.

*In vitro* тәжірибелерінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында клиникалық штамдарды одан әрі зерттеу үшін келесі қосылыстарды ажыратуға болатындығы көрсетілді:

*AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-21, AIP-23* және *AIP-29 Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

*AIP-23 Escherichia Coli* қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

*AIP-19, AIP-20* және *AIP-21 Candida albicans* қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

Микробқа қарсы препараттар мен лигандтардың бірлескен әсерін зерттеу нәтижесінде *AIP-15 Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 мультирезистентті сынақ штаммына қатысты гентамицинмен біріктірілген синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. *AIP-15, AIP-19, AIP-20* және *AIP-21* нистатинмен бірге және *Candida* тектес саңырауқұлақтарға қатысты синергетикалық әсер көрсетеді, бұл комбинацияларда антимикотиктің минималды супрессиялық концентрациясының мәні 4 есеге дейін төмендейді.

*AIP-18, AIP-24, AIP-27* және *AIP-29* қосылыстары  $1/2$  ЦТК<sub>50</sub> максималды зерттеу концентрациясында А/Н1N1 вирусына қарсы белсенділік көрсетті.

1-бензил-*n*-фторбензоилоксимпиперидин гидрохлориді (*AIP-15*) стандартталып, оның тұрақтылығы мен өткір уыттылығы зерттелді.

**Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңыздылығы** ең алдымен пиперидинді қосылыстар, оларды синтездеу жолдары, құрылымы мен қасиеттері туралы ғылыми түсініктерді жинақтау мен дамытудан тұрады, бұл нәтижесінде одан да күрделі жүйелерді бағытты құрастыру мен сәйкестендіру барысында қолданылуы мүмкін. Екіншіден, жүргізілген зерттеулердің кем емес маңызды жетістігі 4,4-диорынбасқан пиперидин туындыларының химиясы бойынша ары қарайға зерттеулердің дамуының келешегі зор екендігі. Синтезделініп алынған қосылыстар С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің фармацевтикалық технология кафедрасында, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығының» АҚ микробиология және вирусология зертханаларында, Қарағанды қаласы «Фитохимия» ХҒӨХ АҚ микробиология зертханасында сынақтардан өтті.

Фармакологиялық скринингтің нәтижесінде қосылыстардың арасында инфекцияға қарсы белсенділік көрсететіні анықталды, олардың фармакологиялық қасиеттерін ары қарай тереңірек зерттеуге ұсынылды.

#### **Докторанттың қосқан жеке үлесі:**

Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша диссертант отандық және шетел әдебиеттеріне өз бетінше шолу және талдау жүргізді, алдына қойылған барлық міндеттер бойынша тәжірибелік жұмыстары орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды. Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың өзекті мәселесін шешуге бағытталуымен, заманауи зерттеу орталығында және жобаларда нормативтік құжаттардың орындалуымен расталады.

#### **Қорытынды**

Жаңа инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) алу мақсатында бірқатар N-орынбасқан 4-оксопиперидиндер мен көшбасшы қосылыстардың молекулаларына химиялық модификация жүргізілді:

Шоттен-Бауман әдістері бойынша фторбензой қышқылдарының потенциалды биологиялық белсенді циклді амидтерінің бірқатары синтезделді.

Ацетиленді (казкаин) спирті негізінде 4-фтор-, 3-фтор-, 2-фтор-бензоилхлоридтерімен ацилдеу арқылы *para*-, *meta*-, *ortho*-фтор-бензой қышқылдарының тиісті күрделі эфирлері синтезделді.

N-(алкоксиалкил)-4-оксопиперидиндер негізінде 4,4-диорынбасқан туындылар синтезделді. Адамантанкарбон қышқылының пиперидинқұрамды күрделі эфирлері синтезделді.

Пиперидин туындыларының қатарында жаңа препараттарды іздеу үшін изопропанолдағы натрий боргидридімен тотықсыздандыру арқылы [1-(2-этоксипропил)-, 1-(3-этоксипропил)-, 1-бензил]-пиперидин-4-он негізінде жақсы шығыммен сәйкес екіншілік спирттер алынды.

[1-(2-этоксипропил)-, 1-(3-этоксипропил)-, 1-бензил]-4-гидроксипиперидиндер негізінде ароматты сақинада бір, екі және үш фтор атомдары бар фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің сәйкес гидрохлоридтерінің

*m*-фтор-, 2,6-дифтор-, *n*-(трифторметил)-бензоилхлоридтер түзілуімен жүзеге асырылды.

Кетоксимпиперидинді синтездеу және одан әрі трансформациялау мақсатында реакцияның аралық жартылай өнімі ретінде этанолда сілтінің қатысуымен тұз қышқылы гидроксилламинінің 1-бензил-4-оксопиперидинмен әрекеттесуі жүргізілді.

Пиперидиндердің құрылымына бір, екі және үш фтор атомын, нафтилокси тобы мен адамантан фрагментін енгізу мақсатында, сондай-ақ алынған кетоксим 1-бензил-4-оксопиперидинді *p*-фтор-бензоил хлоридімен, *m*-фторбензоил хлоридімен, *o*-фторбензоил хлоридімен, 2,6-дифторбензоил-, *p*-(трифторметил)-хлоридімен ацилдеу арқылы қосылыстардың инфекцияға қарсы белсенділігіне әсерін анықтау мақсатында фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді, сондай-ақ *N*-бензилпиперидинкетоксимді нафтоилхлоридпен және адамантанкарбонилхлоридпен ацилдеу арқылы сәйкесінше нафтой және адамантанкарбон қышқылының күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері алынды.

Пиперидиннің молекуласына карбоксил тобын енгізудің қарапайым препараттық әдісі ретінде циангидрин синтезі пиперидин сақинасының азот атомында алкил және арилалкил радикалдары бар потенциалды биологиялық белсенді пиперидинкарбон қышқылдарын алу үшін қолданылды. Кристалды циангидриндерді ацетон цианогидринімен әрекеттестіру арқылы сәйкесінше [1-метил, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-кетопиперидиндер 75,5-83,3% шығыммен алынды. Реакция бөлме температурасында еріткішсіз, аз мөлшерде (2-3 тамшы) су қосу арқылы жүргізілді. Әрі қарай аминқышқылдарын алу үшін олардың қышқылдық гидролизі [1-метил, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-гидрокси-4-карбоксихлоридтер алынды. Циангидриндердің гидролизі бөлме температурасында концентрлі тұз қышқылымен жүргізілді.

Гидроксил тобының реактивтілігін зерттеу және ацил қалдығының табиғатының әсерін одан әрі нақтылау, атап айтқанда циклопропан фрагменті мен фторфенил фрагментін пиперидин құрылымдарына фармакологиялық қасиеттеріне енгізу мақсатында *N*-алмастырылған 4-гидрокси-4-карбоксихлоридтерін гидрохлоридтерінің гидроксил тобы бойынша циклопропанкарбон және *n*-, *m*-, *o*-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді.

Синтезделген заттардың құрылымы, ИҚ спектроскопиясы және ЯМР  $^1\text{H}$  және  $^{13}\text{C}$  спектроскопиясы мәліметтерімен дәлелденді.

«Құрылым-белсенділіктің» кейбір корреляциялары анықталды: адамантанкарбон қышқылының эфирлері, АІР-5, АІР-6 шифрларындағы қосылыстар тәжірибеге алынған барлық мұражай микроорганизмдеріне қатысты жоғары тиімді, әрі қарай тереңдетілген зерттеулер үшін перспективалы:

- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;
- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;

- *Candida albicans* қоздырғышымен күресетін зат ретінде.

Пиперидин құрамына фтор атомының, азот атомындағы этоксиэтил радикалының және төртінші позициядағы үштік байланыстың енуі микробқа қарсы белсенділікті тудырды. Казкаин құрылымына фтор атомын енгізу микробқа қарсы белсенділіктің көрінісіне әкелді, *орто*-позициядағы фтор атомы оңтайлы болып шықты, сондықтан *о*-фторбензоат 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидин гидрохлориді микробқа қарсы белсенділіктің *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ашытқы *Candida albicans* қатысты салыстырмалы түрде кең ауқымын көрсетті.

N-бензилпиперидинкетоксим құрылымына *n*-фтор-бензоилокситобы мен *m*-фторобензоилокситобын енгізу жоғары тиімді микробқа қарсы препараттарға әкелді, сондықтан *in vitro* тәжірибесінде зерттелген барлық 15 қосылыстың тек екі қосылысы, атап айтқанда АІР-15 шифрындағы 2.35 қосылысы (N-бензилпиперидинкетоксим гидрохлоридінің *пара*-фторбензой эфирі) және АІР-16 шифрындағы 2.36 қосылыс (N-бензилпиперидинкетоксим гидрохлоридінің *мета*-фторбензой эфирі) *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 мультirezистентті штаммына қатысты 31 мкг/мл-ден 63 мкг/мл концентрациясында сәйкесінше бактерицидтік белсенділік анықталды.

Микробқа қарсы белсенділіктің өзара күшеюі АІР-15 гентамицинмен, АІР-15 амоксициллинмен және АІР-16 гентамицинмен бірге *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 сынақ штаммына қатысты бірнеше тұрақты синергизм ретінде көрінеді.

N-этоксиэтилпиперидин құрылымына үш фтор атомын енгізу АІР-23 шифрындағы қосылыс *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 штаммына 250 мкг/мл мультirezистентке қатысты тиімділікті көрсетті, АІР-23 осы көрсеткіш бойынша тиімділікті көрсеткен жалғыз қосылыс болып табылады.

*Candida albicans* АТСС 10231 референс штаммына қатысты нистатиннің гетерорганикалық туындылармен антифунгальды препаратының *in vitro* бірлескен әсерін зерттеу кезінде АІР-19, АІР-20 және АІР-21 екі компоненттің минималды фунгицидтік концентрациясының мәндерін төмендету арқылы синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. АІР-19, АІР-20 және АІР-21 N-бензил пиперидинкетоксимнің күрделі эфирлері болып табылады.

МДСК ұяшық сызығында АІР-15, АІР-16, АІР-17, АІР-18, АІР-19, АІР-20, АІР-21, АІР-22, АІР-23, АІР-24, АІР-25, АІР-26, АІР-27, АІР-28 және АІР-29 гетерорганикалық туындыларының *in vitro* цитоуыттылығын зерттеу жүргізілді. Зерттелетін барлық гетерорганикалық туындылардың ішінде МДСК жасушалары үшін ең аз уыттылық АІР-17, АІР-25, АІР-26, АІР-27 және АІР-28 қосылыстарына ие екендігі көрсетілген.

Вирусқа қарсы белсенділікті зерттелген 30 қосылыстың ішінде бірқатар пиперидинкарбон қышқылдары мен олардың күрделі эфирлерінің қосылыстары көрсетті және тек 4 қосылыс белгілі бір дәрежеде вирусқа қарсы белсенділікті көрсетті. АІР-28 қосылысы вирустың 100 инфекциялық дозасының 1,2 log<sub>2</sub> бақылау тобымен салыстырғанда тек максималды зерттелетін концентрацияда 1,85 мг/мл репликациясын тежегені көрсетілген. АІР-18 қосылысы 0,065 және 0,0325 мг/мл концентрациядағы бақылау

тобымен салыстырғанда 2,0 log<sub>2</sub>-де вирустың 100 жұқпалы дозасының репликациясын тежеді. 0,035 мг/мл концентрациядағы АІР-24 қосылысы А/Н1N1 тұмауы вирусының 100 жұқпалы дозасын 2,0 log<sub>2</sub>-де, ал 0,0175 және 0,0088 мг/мл концентрациясында 1,0 log<sub>2</sub>-де тежейді. АІР-27 қосылысы вирустың 1,0 log<sub>2</sub>-де 100 жұқпалы дозасын басуға, ал АІР-29-2,0 log<sub>2</sub> қосылысы тиісінше ең көп қолданылатын 4,75 мг/мл және 0,08 мг/мл концентрациясында ғана қабілетті.

АІР-15 қосылысын өндірудің шикізатты дайындау; реакцияны жүргізу; тұнбалау; өнімді бөліп алу; қаттау, орамдау, маркілеу – 5 кезеңнен тұратын технологиялық сызбанұсқасы жасалды. Өнім стандартталды. АІР-15 субстанциясы екі жыл аралығында (25±2) 0С температурада және салыстырмалы ылғалдылық (60±5)% болған жағдайда тұрақтылық көрсетті. Тышқандарға жасалған зерттеулер нәтижесінде субстанция улылығы төмен қосылысқа жатқызылды. АІР-15 субстанциясын тышқан массасына шаққанда 5000 мг/мл дозада енгізгенде жануар өлімі болған жоқ.

Қойылған тапсырмалардың толықтай орындалғандығын, яғни зерттеу нысандары мен химиялық реакцияларды таңдаудан бастап, мақсатты өнімдердің кеңістіктік құрылысын дәлелдеу және биологиялық белсенділігі жайлы мәліметтері сияқты көзделген фармакологиялық әсерлі қосылыстарды бағытты синтездеу, көзделген мақсаттарға қол жеткізу үшін қойылған стратегиялық және тактикалық амалдардың дұрыстығын жұмыстың нәтижелері дәлелдейді.

### **Диссертация нәтижелерінің апробациясы**

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері конференцияларда ұсынылды: «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» жас ғалымдар мен студенттердің XIV халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Душанбе, Таджикистан 19 сәуір 2019 ж.), «Химия и химическая технология в XXI веке» студенттер мен жас ғалымдардың XX Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Томск, май 2019 ж.), «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург, қыркүйек 2019 ж.); «XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург, қыркүйек 2019 ж.), «Современные проблемы химии и технологии органических веществ и материалов» атты халықаралық конференция (Алматы, 2019 ж.), «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» «Химпром» ЖАҚ 60 жылдығына арналған VIII Бүкілресейлік конференциясы (Чебоксары, 16-17 сәуір 2020 ж.), «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 16 қазан 2020 ж.), «Тенденции, перспективы и инновационные подходы развития химической науки, производства и образования в условиях глобализации» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 3 қараша 2021 ж.), «Тонкий органический синтез-2021» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 3



қыркүйек 2021 ж.), «Наука и инновации» Жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясы (Ташкент, 20 қазан 2022ж.), Ресей Ғылым академиясының 300 жылдығын мерекелеу жолындағы іс-шаралар бағдарламасы аясында «Наука без границ» ТМД-ға қатысушы мемлекеттердің жас ғалымдарының форумы (Нижний Новгород, 1-3 қараша 2022 ж.).

### **Жарияланымдар**

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 24 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- 4 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитетімен бекітілген тізімге енетін баспаларында жарық көрді;

- 1 мақала Scopus базасына кіретін халықаралық ғылыми шығарылымда жарияланды;

- 17 тезистер мен мақалалар республикалық және халықаралық ғылыми конференцияларда жарияланды;

- 2 Қазақстан Республикасының пайдалы модельге патенттері алынды.

### **Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы:**

Диссертациялық жұмыс "Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты" АҚ-да ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарына сәйкес «Қажетті қасиеттері бар бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарды, жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (Ғылыми-техникалық бағдарлама № BR05234667) (2018-2020 ж.), «Инфекцияға қарсы белсенділігі бар бірегей отандық инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы № AP05131065) (2018-2020 ж.ж.), «Табиғи шикізат және техногендік қалдықтар негізінде көпфункционалды мақсаттағы инновациялық материалдар» (№BR10965255 ғылыми-техникалық бағдарлама) (2021-2023 ж.ж.) тақырыптарында орындалды.

### **Жұмыстың нақтылығы мен негізділігі:**

Диссертацияда тұжырымдалған C- және N-орынбасқан пиперидиндер мен құрамында фтор бар амидтер қатарының жаңа туындыларын синтездеуге байланысты нәтижелердің, қорытындылардың нақтылығы мен негізділігі физика-химиялық талдау әдістері кешенінің (ИҚ-, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопия, элементтік талдау, жұқа қабатты хроматография) деректері негізінде расталады. Автор алғаш рет алған қосылыстардың биологиялық белсенділігіне қатысты нәтижелер қосылыстардың биологиялық сынақтарының нәтижелерімен (қосымшада тиісті сынақ актілері бар) және Өнертабыстар тұрғысынан қорғау құжаттарымен расталады. Диссертациялық жұмыста автор алты мүшелі циклдік жүйелердің кеңістіктік құрылымын құру және эксперименттердің нәзік органикалық синтезінде сыналған әдістерін қолданады.

### **Диссертацияның құрылымы мен көлемі**

Диссертация 204 бет, 55 кесте және 15 суретті қамтиды, кіріспеден, әдеби шолудан, тәжірибелік бөлімнен, тәжірибе нәтижелерін талқылаудан, технологиялық бөлімнен, қорытындыдан, қосымшадан және 160 атауы қамтылған пайдаланылған әдебиеттерден тұрады.