АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD)

по специальности 6D074800 – Технология фармацевтического производства

Омырзакова Манаса Токтасыновича

«**Разработка антибактериальных лекарственных форм на основе серосодержащих нафтоксипропаргил аминов**»

# Актуальность темы исследования: Широкое распространение инфекционных заболеваний и развитие резистентности к существующим антибиотикам определяет актуальность поиска новых антимикробных агентов среди различных классов соединений, в том числе среди производных нафтоксипропаргильных аминов. Потому что, в этом ряду найдены вещества с чрезвычайно полезными свойствами как анальгетической, местноанестезирующей, спазмолитической, антимикробной и др. активностью. Именно поэтому исследования, проводимые в области синтеза, определения биологической активности и фармацевтической разработки новых субстанции на основе пропаргильных аминов и их различных производных, являются актуальным.

**Цель исследования**

Синтез, определение биологической активности ацетиленовых аминов, идентификация наиболее активного производного с дальнейшей фармацевтической разработки активной субстанции.

**Задачи исследования**

1. Синтез нафтилоксипропаргильных соединений и их дальнейшие химические превращения путем осуществления реакций взаимодействия с гетероциклами.

2. Модификация синтезированных ацетиленовых аминов с целью получения ацетатов и водорастворимых форм.

3. Установление структур синтезированных соединений с помощью современных физико-химических методов ИК, УФ, масс- и ЯМР1Н и 13С спектроскопии.

4. Изучение антибактериальной, антифунгицидной, антималярийной, антилейшманиозной, антилейкемийной активности и активности связывания с каннабиноидными и опиоидными рецепторами синтезированных соединений.

5. Определение связи структура-активность ацетиленовых аминов и отбор наиболее активного соединения для фармацевтической разработки.

6. Стандартизация, определение стабильности и острой токсичности отобранного соединения.

**Объект исследования**

Aроматические пропаргильные, бутинильные амины и пиперидолы, их гидрохлориды и ацетаты.

**Научная новизна**

Осуществлен синтез нафтил-1(-2)оксибут-2-инил-4-триазолов и гидрохлоридов нафтоксибутинил аминов, доказаны структуры полученных соединений на основании интепритации ИК, УФ, масс- и ЯМР 1Н и 13С спектроскопии.

Определена антимикробная, антипаразитарная, антилейкемийная активность и активность связывания с каннабиноидными и опиоидными рецепторами синтезированных соединении.

Впервые проведены работы по стандартизации, определению стабильности и токсичности 4-(4-(нафтил-2-илокси)бут-2-ин-1-ил)морфолин гидрохлорида.

**Практическая значимость**

Полученные результаты, касающиеся методик синтеза нафтилоксипропиниловых аминов и пиперидолов, их гидрохлоридов, ацтетатов, доказанность стурктур полученных соединений и их биологическая активность, позволяют рекомендовать эти соединения для дальнейшей фармацевтической разработки и широкого применения. Среди синтезированных соединений выявлены вещества, обладающие выраженной антибактериальной и антипаразитарной активностью.

**Положения, выносимые на защиту**

1. Синтез ароматических ацетиленовых аминов с целью получения новых фармацевтических субстанции.

2. Доказательство структуры синтезированных соединении современными физико-химическими методами анализа.

3. Определение биологической активности полученных соединении.

4. Изучение связи структура-активность в ряду ароматических аминов.

5. Технологическая схема, результаты определения стабильности, острой токсичности и стандартизация нафтоксибутинил морфолина.

**Публикации по теме диссертации**

По материалам диссертации опубликованы 14 научных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК, 6 публикации в сборниках международных и зарубежных конференций, 1 статья в зарубежном журнале Life Science Journal с импакт-фактором 0,165, 3 тезисы в зарубежном журнале Planta Medica с импакт-фактором 2,339.

**Омырзаков Манас Токтасыновичтің**

6D074800 – Фармацевтикалық өндіріс технологиясы мамандығы бойынша философия докторы ғылыми дәрежесін (PhD) алуға

АННОТАЦИЯСЫ

«**Күкіртті нафтоксипропаргил аминдер негізінде антибактериялық дәрілік қалыптар жасау**»

Зерттеу тақырыбының өзектілігі: Инфекциялық аурулардың кең таралуы мен микроағзалардың қолданыстағы антибиотиктарға резистенттігінің пайда болуы әр түрлі қосылыстар қатарынан антимикробтық агенттерді іздестіруді көкейкесті мәселе етеді. Нафтоксипропаргил амин туындыларының биологиялық белсенді қосылыстар қатарына жататыны көпшілікке мәлім, олардың арасында анальгетикалық, жергілікті анестетикалық, спазмолиттік, антимикробты және т.б. қасиеті бар қосылыстар табылған. Сондықтан пропаргилдік аминдерді синтездеу, биологиялық қасиетін анықтау және белсенді туындылары негізінде жаңа субстанцияларды фармацевтикалық әзірлеу жұмыстары маңызды.

**Зерттеу мақсаты**

Потенциалды биологиялық белсенді, дәлірек айтсақ, антимикробты қасиеті бар ацетилендік аминдерді, кезеңдерін мейлінше азайта отырып, синтездеу, биологиялық қасиеттерін анықтау, анағұрлым белсенді қосылысты фармацевтикалық әзірлеу.

**Зерттеу міндеттері**

1. Нафтилоксипропаргилді қосылыстардың синтезі мен оларды гетероциклдармен байланысу реакциясы арқылы кейінгі түрлендіру;

2. Алынған қосылыстардың суда еритін тұздарын алу.

3. Синтезделген қосылыстардың құрылысын ИҚ, масс- және ЯМР 1Н және 13С спектроскопия сияқты физико-химиялық әдістер арқылы дәлелдеу.

4. Қосылыстардың антибактериалдық, антифунгицидтік, антималяриялық, антилейшманиялық, каннабиноид және опиоидтық рецепторлармен байланысу, антилейкемиялық қасиеттерін анықтау.

5. Қосылыстардың биологиялық белсенділігінің құрылысына тәуелділігін анықтап, арасынан анағұрлым белсендісін фармацевтикалық әзірлеу үшін іріктеу;

6. Iріктелген қосылысты стандарттап, тұрақтылығын, улылығын анықтау.

**Зерттеу нысаны**

Aроматты оксипропаргил, бутинил аминдер мен пиперидолдар, олардың гидрохлоридтері мен ацетаттары.

**Ғылыми жаңалығы**

Нафтил-1(-2)оксибут-2-инил-4-триазолдар мен нафтоксибутинил аминдердің гидрохлоридтері алынды және олардың құрылысы ИҚ, масс-, ЯМР 1Н және 13С спектрлері негізінде дәлелденді;

Синтезделген қосылыстардың антимикробтық, антипаразитарлық, антилейкемиялық қасиеттері мен каннабиноид және опиоид рецепторлармен байланысу қабілеті анықталып, арасынан анағұрлым белсенді қосылыстар іріктелді;

Алғаш рет 4-(4-(нафтил-2-илокси)бут-2-ин-1-ил)морфолин гидрохлорид қосылысы стандартталып, оның тұрақтылығы мен улылығы жайлы мәліметтер алынды.

**Тәжірибелік маңыздылығы**

Ароматты оксипропаргил аминдерді синтездеу мен олардың тұздарын алу жолдары және құрылысын дәлелдеуі осы қатардағы жаңа қосылыстарды алуға әдістемелік құрал бола алады. Биологиялық белсенділігі қолданыстағы дәрілермен шамалас қосылыстар, олардың негізінде отандық жаңа фармацевтикалық субстанциялар алуға нысана бола алады.

**Қорғауға ұсынылатын негізгі тұжырымдар**

1. Жаңа фармацевтикалық субстанциялар алу мақсатында ароматты ацетилендік аминдердің синтезі.

2. Синтезделген қосылыстардың құрылысының заманауи физико-химиялық әдістердің көмегімен дәлелденуі.

3. Қосылыстардың биологиялық белсенділігі жайлы мәліметтер.

4. Қосылстардың биологиялық белсенділігінің құрылысына тәуелділігі.

5. Нафтоксибутинил морфолин гидрохлоридін өндірудің технологиялық сызбанұсқасы, оның тұрақтылығы, улылығы жайлы мәліметтер мен сапалық спецификациясы.

**Диссертация тақырыбы бойынша публикациялар**

Диссертация материалдары бойынша 14 ғылыми жұмыс, оның ішінде ҚР БҒМ білім және ғылым саласында бақылау Комитеті ұсынған журналдарда 5 мақала, 6 халықаралық және шет елдік конференциялар жинағында, 1 мақала шет елдік Life Science Journal импакт-факторы 0,165, 3 тезис импакт-факторы 2.339 шет ел Planta Medica журналында шығарылды.

**ANNOTATION**

dissertation for the degree of Doctor of Philosophy (PhD) by specialty 6D074800 – Technology of pharmaceutical production

**Omyrzakov Manas Toktassynovich**

**Development of antibacterial formulations based on sulfur containing naphthyloxypropargyl amines**

**Background research:** The wide spread of infectious disease and their development of resistance to existing antibiotics determine the relevance of the search for new antimicrobial agents among the various classes of compounds, including derivatives of naphthyloxypropargyl amines. Because, in this series of substances found compounds with extremely useful activities as analgesic, local anesthetic, antispasmodic, antimicrobial, and others. That is why the research conducted in the field of synthesis, biological activity and pharmaceutical development of new substances in the row propargyl amines and their various derivatives are relevant.

**The aim of research**

Synthesis and determination of the biological activity of acetylenic amines, identification of the most active derivative, with further development of the pharmaceutical active substance.

**Tasks of research**

1 Synthesis naphthyloxypropargyl compounds and their subsequent chemical transformation through reaction with heterocycles.

2 Modification of synthesized acetylenic amines to obtain acetates and water soluble forms.

3 Establishing structures of the synthesized compounds by modern physico-chemical methods as IR, UV, mass and 1H NMR and 13C spectroscopy.

4 Study of antibacterial, antifungal, antimalarial, antileishmanial, antileukemial activity and the binding activity to the cannabinoid and opioid receptors of synthesized compounds.

5 Determination of structure-activity relationship of acetylenic amines and selection of the most active compounds for pharmaceutical development.

**The object of research**

Aromatic propargyl, butynyl amines and piperidoles, their hydrochlorides and acetates.

**Scientific novelty**

The synthesis of 1-naphthyl(-2)hydroxybutyl-2-ynyl-4-triazoles, naphthyloxybutynil amines and proving a structure of the obtained compounds by interpretation of their IR, UV, mass and 1H and 13C NMR spectra.

Determined antimicrobial, antiparasitic, antileukemial activity and binding activity to the cannabinoid and opioid receptors of the synthesized compounds.

Work has been done about standardization, identification stability and toxicity of 4-(4-(naphthyl-2-yloxy)-but-2-yn-1-yl) morpholine hydrochloride.

**The practical significance**

The received results concerning synthesis techniques of the nafphthyloxypropargyl amines and piperidoles, their hydrochlorides, acetates, proving of structure of the obtained compounds and their biological activity allow to recommend these substances for further pharmaceutical development and broad application. Among the synthesized compounds was found substances possessing the expressed antibacterial and anti-parasitic activity.

**The provisions for the defense**

1. Synthesis of aromatic acetylenic amines to produce new pharmaceutical substance.
2. Prooving of the structure of synthesized compounds by modern physico-chemical methods of analysis

3. Determination of biological activity of the resulting compound.

4. Study of the structure-activity relationship among aromatic amines.

5. Technological scheme, the results of determination of stability, toxicity and standardization naftoksibutinil morpholine.

**Publications on the topic of the dissertation**

According to the materials of the dissertation published 14 scientific papers, including 5 articles in journals recommended by the Committee for Control of Education and Science of RK, 6 published in the collections of international and foreign conferences, 1 paper in a foreign journal Life Science Journal with impact factor of 0.165, 3 thesis in a foreign journal Planta Medica with impact factor 2.339.