ГРНТИ 31.21.19 **https://doi.org/10.58805/kazutb.v.1.30-1455**

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ВОДОРАСТВОРИМОЙ ФОРМЫ 2-((2-ИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНО)МЕТИЛ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ В β-ОЛИГОСАХАРИДНОЙ КАПСУЛЕ

[1,2]А.Ж. Мендибаева, [1]С.Д. Фазылов✉, [2]С.К. Кабиева, [2]Р.К. Жаслан, [3]С.Б. Жаутикова, [4]А.П. Богоявленский, [1]О.А. Нуркенов

[1]Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан,
[2]Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан,
[3]Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан,
[4] Институт микробиологии и вирусологии, Алматы, Казахстан

✉ *Корреспондент-автор: faz8990@mail.ru*

В статье приведены результаты научных исследований по синтезу и разработке технологической схемы получения субстанции нового средства - водорастворимой формы 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты в β-олигосахаридной капсуле, обладающий противовирусной активностью. Субстанция гинказона получена на основе химической модификации известного противотуберкулезного препарата изониазида (ГИНК) в условиях реакции с 2-формилбензойной кислотой. Структура субстрата и его клатратного комплекса устанавливалась современными физико-химическими методами ИК- (KBr), ЯМР ^{1}H, ^{13}C-спектроскопии (ДМСО-d_6 и $CDCl_3$). Водорастворимый комплекс включения гинказона получена путем инкапсулирования 2-((2-изоникотиноилгидразоно)- метил) бензойной кислоты с использованием крахмального β-олигосахарида из водно-спиртовой среды. Проведено молекулярное моделирование механизма образования клатратных комплексов включения субстрата. Противовирусная активность исследуемого вещества с целью расчёта его химико-терапевтического индекса оценивалась в диапазоне концентраций 0,0016-0,2%, что эквивалентно дозировкам 0,003–0,4 мг на один куриный эмбрион (в пересчёте 0,06-8 мг/кг массы). Вирусоингибирующая активность нового соединения в два раза выше, чем у тамифлю и ремантадина. Новое соединение и его водорастворимый комплекс характеризуются высоким химико-терапевтическим индексом, что создает перспективу для дальнейшего использования в фармакологических исследованиях.

Ключевые слова: гидразид изоникотиновой кислоты, β-олигосахарид, комплексообразование, субстанция, антивирусные средства, технологическая схема.

2-((2-ИЗОНИКОТИНОИЛГИДРАЗОНО)МЕТИЛ)БЕНЗОЙ ҚЫШҚЫЛЫНЫҢ β-ОЛИГОСАХАРИДПЕН ҚАПТАЛҒАН СУДА ЕРИТІН ТҮРІН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫН ӘЗІРЛЕУ

[1,2]Ә.Ж. Меңдібаева, [1]С.Д. Фазылов✉, [2]С.Қ. Қабиева, [2]Р.Қ. Жаслан, [3]С.Б. Жаутикова, [4]А.П. Богоявленский, [1]О.А. Нүркенов

[1]ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан,
[2]Қарағанды индустриалды университеті, Теміртау, Қазақстан,
[3]Қарағанды медициналық университеті, Қарағанды, Қазақстан,
[4]Микробиология және вирусология институты, Алматы, Қазақстан,
e-mail: faz8990@mail.ru

Бұл мақалада вирусқа қарсы белсенділік көрсететін жаңа субстанция - 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының β-олигосахаридпен қапталған суда еритін түрін алу синтезі және технологиялық схеманы әзірлеу бойынша ғылыми зерттеулердің нәтижелері ұсынылған. Гинказон заты туберкулезге қарсы белгілі изониазид (ИНҚГ) препаратын 2-формилбензой қышқылымен химиялық модификациялау арқылы алынды. Субстраттың құрылымы және оның клатрат кешені ИҚ- (KBr), ^{1}H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы (DMSO-d_6 және $CDCl_3$) сияқты заманауи

физика-химиялық әдістерді қолдану арқылы анықталды. Гинказонның суда еритін кешені сулы-спиртті ортада крахмал β-олигосахаридін пайдаланып 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензой қышқылын қаптау арқылы алынды. Субстраттың клатрат қосылу кешендерінің түзілу механизмін молекулалық модельдеу жүргізілді. Қосылыс үлгісінің вирусқа қарсы белсенділігі тауық эмбрионына 0,003-0,4 мг (0,06-8 мг/кг) дозада сәйкес келетін 0,0016%-дан 0,2%-ға дейінгі концентрациядағы химиялық-терапиялық индексті анықтау үшін зерттелді. Жаңа қосылыстың вирусқа қарсы белсенділігі Тамифлю мен римантадинге қарағанда екі есе жоғары. Жаңа қосылыс және оның суда еритін кешені жоғары химиялық-терапиялық индексімен сипатталады, бұл оны әрі қарай фармакологиялық зерттеулер үшін маңызды болып табылады.

Түйін сөздер: изоникотин қышқылының гидразиді, β-олигоқант, комплекс түзілу, гинказон, антивирустық қосылыстар, технологиялық схема.

DEVELOPMENT OF TECHNOLOGY FOR THE PRODUCTION OF A WATER-SOLUBLE FORM OF 2-((2-ISONICOTINOYLHYDRAZONE)METHYL)BENZOIC ACID IN A β-OLIGOSACCHARIDE CAPSULE

[1,2]A.Zh. Mendibayeva, [1]S.D. Fazylov✉, [2]S.K. Kabiyeva, [2]R.K. Zhaslan, [3]S.B. Zhautikova, [4]A.P. Bogoyavlensky, [1]O.A. Nurkenov

[1]Institute of organic synthesis and coal chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan,
[2]Karaganda industrial university, Temirtau, Kazakhstan,
[3]Karaganda medical university, Karaganda, Kazakhstan,
[4]Institute of microbiology and virology, Almaty, Kazakhstan,
e-mail: faz8990@mail.ru

The article presents the results of scientific research on the synthesis and development of a technological scheme for the production of a substance of the new compound a water-soluble form of 2-((2-isonicotinoylhydrazone) methyl)benzoic acid in a β-oligosaccharide capsule, which has antiviral activity. The gincazon substance was obtained on the basis of a chemical modification of the well-known anti-tuberculosis drug isoniazid (IAH) in reaction with 2-formylbenzoic acid. The structure of the substrate and its clathrate complex was determined by modern physicochemical methods of IR- (KBr), ^{1}H and ^{13}C NMR spectroscopy (DMSO-d_6 and $CDCl_3$). The water-soluble gincazon inclusion complex was obtained by encapsulation of 2-((2-isonicotinoylhydrazone) methyl)benzoic acid using starch β-oligosaccharide from an aqueous alcohol solution. Molecular modeling of the mechanism of formation of clathrate complexes of substrate inclusion has been carried out. The viral inhibitory activity of the compound sample for determining the chemical therapeutic index was studied at concentrations from 0.0016% to 0.2%, which corresponded to doses of 0.003-0.4 mg per chicken embryo (0.06-8 mg/kg). The virus-inhibiting activity of the new compound is twice as high as that of tamiflu and remantadine. The new compound and its water-soluble complex are characterized by a high chemical-therapeutic index, which creates prospects for further use in pharmacological research.

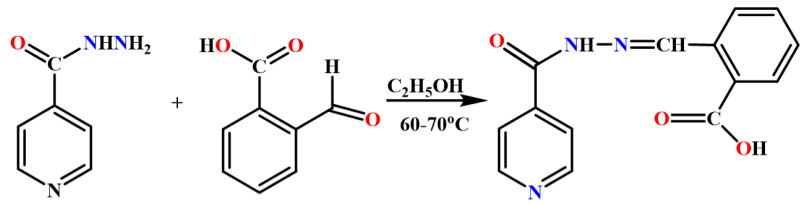
Keywords: isonicotinic acid hydrazide, β-oligosaccharide, antiviral agents, complex formation, gincazon, technological scheme.

Введение. Согласно данным ВОЗ, ежегодная смертность от различных форм респираторных заболеваний достигает порядка одного миллиона случаев. Многократное применение известных противовирусных препаратов сопровождается формированием резистентности вирусных штаммов к используемым лекарственным средствам, что существенно снижает эффективность терапии. Указанные обстоятельства обусловливают необходимость поиска новых подходов к решению данной проблемы, в том числе посредством разработки и внедрения новых фармакологически активных соединений [1-3]. Значительная часть лекарственных средств, применя-

емых в клинической практике для лечения заболеваний органов дыхания, содержит в своей структуре гидразидный фрагмент. Соединения данного класса являются достаточно хорошо изученными и находят широкое применение в различных областях науки, техники и медицины [4]. В научной литературе имеется большое количество научных работ, посвящённых изучению методов получения гидразидных производных, исследованию их строения и физико-химических свойств. Указанные соединения сохраняют актуальность как объекты дальнейших исследований и модификации. В связи с этим использование гидразида изоникотиновой кислоты, как исходного субстрата в поиске новых антивирусных средств вызывает большой интерес у химиков-синтетиков и фармакологов всего мира.

В химической практике применяются различные методы перевода нерастворимых органических субстратов в водорастворимое состояние с использованием вспомогательных компонентов, например, перевод в солевую форму (гидрохлориды) [5]. В настоящее время различные фармацевтические компании начали широко практиковать метод капсулирования с использованием натуральных олигосахаридов, например, β-циклодекстрин (β-ЦД), получаемых из картофельного крахмала. Получение клатратных комплексов действующих субстратов с циклическими декстринами будет способствовать повышению их водорастворимости, биодоступности и химической стабильности [6]. Кроме того, данный подход может обеспечивать пролонгирование периода полувыведения активного компонента и, как следствие, снижение терапевтической дозы препарата. Включение молекул известных лекарственных средств в комплексы с циклодекстринами или их производными может приводить к модификации их физико-химических и фармакокинетических характеристик, что потенциально усиливает терапевтическую эффективность по сравнению с исходными соединениями.

Материалы и методы. Объектами исследования служили 2-((2-изоникотиноилгидразоно) метил) бензойной кислоты, β-циклодекстрин и их комплекс включения (5). В этом исследований нами приведены новые научные результаты по получению противовирусного средства (5), а также описана его технологическая схема получения. Исходное новое соединение (3) получен методом химической трансформации строения гидразида изоникотиновой кислоты (ГИНК) (1) с использованием расчетного количества 2-формилбензойной кислоты в спиртовой среде.



(1) (2) (3)

Инфракрасные спектры соединения (3) регистрировали на спектрометре ФСМ-1201 с использованием таблеток KBr. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C получали на приборе JNM-ECA Jeol 400 при рабочих частотах 399,78 и 100,53 МГц соответственно, в качестве растворителей применяли ДМСО-d_6 и $CDCl_3$. Значения химических сдвигов (δ, м.д.) в спектрах ^{1}H и ^{13}C определяли относительно сигналов остаточных протонов либо атомов углерода дейтерированных растворителей. Контроль химической чистоты синтезированных соединений и хода реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol UV-254 с визуализацией зон парами йода. Температуры плавления измеряли на приборе SMP10. Исследование противовирусной активности нового соединения выполнено в НПЦ «Микробиологии и вирусологии»

(г. Алматы) под руководством А. П. Богоявленским.

Продолжая исследования в этом направлений, с целью перевода в водорастворимую форму синтезированного нами нового гидразона изоникотиновой кислоты (3), получен его клатратный комплекс включения «гость-хозяйн» (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойная кислота:β-ЦД) с β-олигосахаридом (5) в соотношений 1:2 в водно-спиртовой среде.

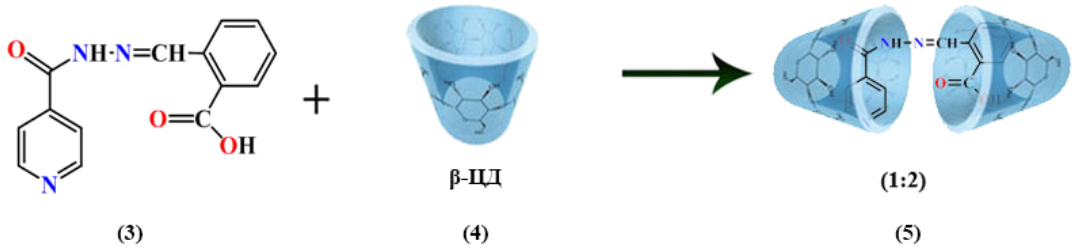


Рис. 1 - Схема образования капсулированной формы соединения (5)

Далее была разработана лабораторная технологическая схема получения новой противовирусной субстанций «Гинказон».

Стадия 1. Взвешивание гидразида изоникотиновой кислоты и 2-формибензойной кислоты. Взвешивают 2,74 г (гидразида изоникотиновой кислоты), 3 г 2-формибензойной кислоты передают на стадию 2.

Подготовка растворителя. В мерный цилиндр приливают 50 мл этанола и передают на стадию 2.

Стадия 2. Синтез (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойной кислоты.

Стадия 3. Реакционную массу переносили в чашку Петри и выдерживали на воздухе до испарения основной части растворителя. Оставшийся растворитель удаляли путём упаривания под пониженным давлением с использованием роторного испарителя.

Осаждение реакционной смеси. Реакционную смесь охлаждают, при этом выпадает осадок белого цвета.

Стадия 4. Фильтрация осадка. Образовавшийся при охлаждении осадок отделяют фильтрованием и дважды промывают гексаном, сушат и получают субстанцию (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойной кислоты. Полученный технический продукт передают на стадию 5.

Стадия 5,6. Обработка фильтрата. Очистку продукта производят в изопропиловом спирте путем перекристаллизации. Остаток маточника выпаривают на роторном испарителе.

Стадия 7. Для выделения субстанции растворитель отгоняют в вакууме, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент - хлороформ, смесь хлороформа с этанолом (100:1 → 10:1).

Стадия 8. Получение водорастворимой формы (2-((2-изоникотиноилгидразоно)- метил) бензойной кислоты с β-циклодекстрином - (5). К раствору 0,067 г (0,00025 М) (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойной кислоты в 10 мл этанола при перемешивании добавляют 0,56 г (0,0005 М) β-циклодекстрина в 10 мл воды. Реакционную массу выдерживают при перемешивании в интервале температур 50-65°С в течение 3 часов. Выход (5) 63 %, т. пл. 275-283^{o}С. Белый порошок.

Стадия 9. Фильтрация осадка. Осадок, образовавшийся в процессе охлаждения, подвергают фильтрации, сушат и получают водорастворимую форму (5). Полученный комплекс передают на стадию 10.

Стадия 10. Реакционную массу переносят в чашку Петри и выдерживают на воздухе до испарения основной части растворителя. Оставшийся растворитель удаляют путём упаривания под вакуумом с использованием роторного испари-

теля.

Полученное соединение (5) отфильтровывают, промывают и сушат. На первом этапе субстанцию (5) высушивают на фильтровальной бумаге, на втором этапе - в вакуумном сушильном шкафу до постоянной массы (температура 50-60°С).

Стадия 11. Готовый продукт. Субстанция (5) должен иметь вид белого порошка, без запаха. Субстанцию взвешивают на весах и упаковывают.

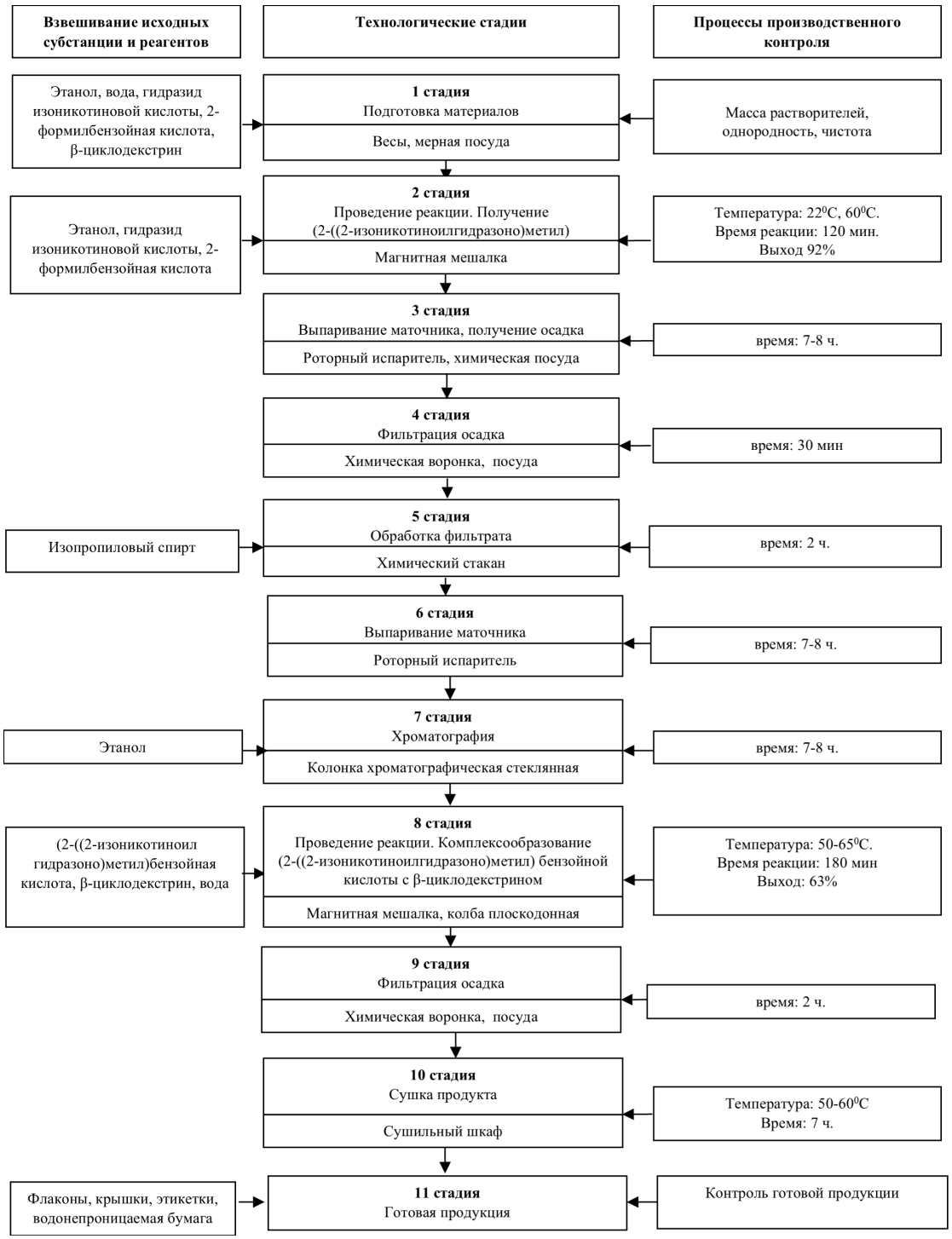
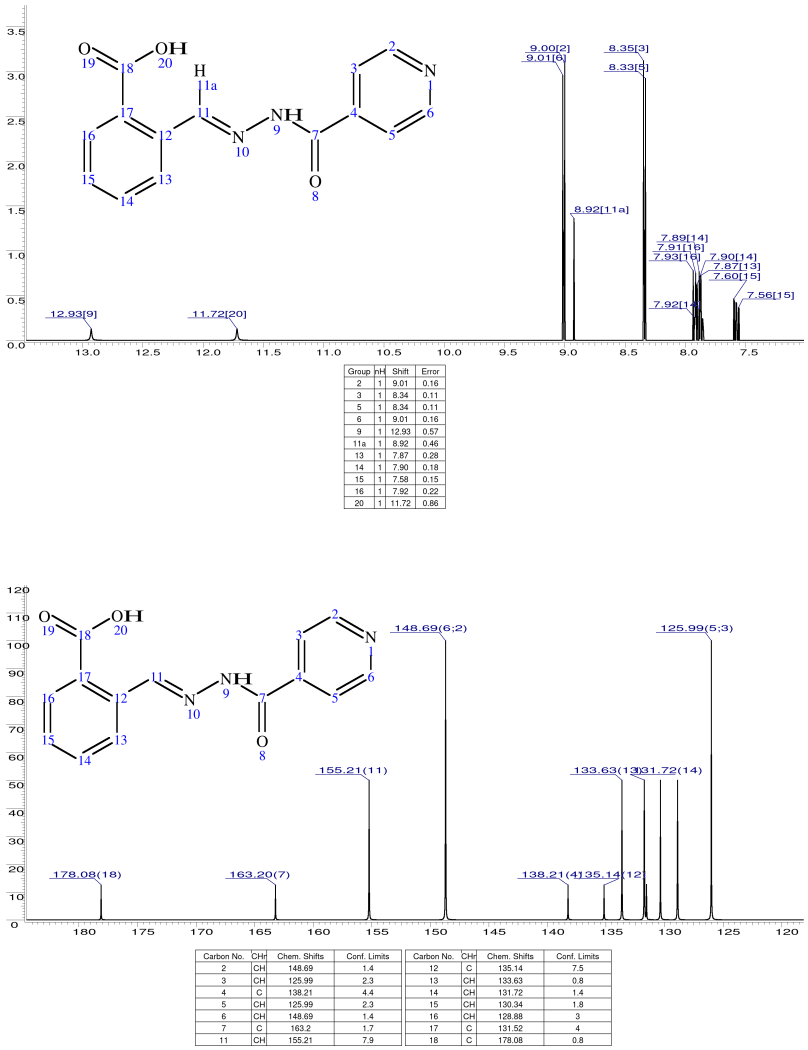


Рис.2 - Схематическое описание стадии получения субстанции (5)

Обсуждение и результаты.

Методика получения 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойной кислоты (3). К смеси 2,74 г (0,02 М) гидразида изоникотиновой кислоты в 20 мл этанола добавляют при перемешивании 3 г (0,02 М) 2-карбоксибензальдегида в 30 мл этанола. Реакционную смесь перемешивают при температуре 60°С в течение 2 часов, а затем охлаждают до комнатной температуры. Продукт отфильтровают, промывают и сушат. Перекристаллизация из изопропанола дала (3) в виде белого порошка. Выход 92 %, т. пл.205-206°С.

ИК спектр (KBr), ν, см$^{-1}$: 3425 (NH), 1655 (СОамид), 1608 (C=N), 1547 (аром.). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м.д., (*J*, Гц): 7.49-7.51 (1H, м, H^{15}), 7.60-7.62 (1H, м, H^{13}), 7.80 (2H, с, $H^{3,5}$), 7.86-7.89 (1H, м, H^{14}), 8.02-8.05 (1H, м, H^{16}), 8.73 (2H, с, $H^{2,6}$), 9.18 (1H, д, H^{11}, ^{3}J = 5.2), 12.25 (1H, с, H^{9}), 12.08 (1H, с, H^{20}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м.д.: 127.27 (C^{16}), 130.43 (C^{17}), 130.88 (C^{15}), 131.33 (C^{13}), 134.88 (C^{12}), 122.14 ($C^{3,5}$), 148.36 (C^{4}), 150.83 ($C^{2,6}$), 148.36 (C^{11}), 162.34 (C^{7}), 168.55 (C^{18}). Спектр ЯМР COSY: $H^{15} \rightarrow H^{13}$, $H^{15} \rightarrow H^{14}$, $H^{13} \rightarrow H^{16}$, $H^{3,5} \rightarrow H^{2,6}$. Спектр ЯМР HMQC: $H^{3,5} \rightarrow C^{3,5}$, $H^{15} \rightarrow C^{15}$, $H^{13} \rightarrow C^{13}$, $H^{14} \rightarrow C^{14}$, $H^{16} \rightarrow C^{16}$, $H^{2,6} \rightarrow C^{2,6}$, $H^{11} \rightarrow C^{11}$. Спектр ЯМР HMBC: $H^{3,5} \rightarrow C^{2,6}$, $H^{3,5} \rightarrow C^{7}$; $H^{2,6} \rightarrow C^{3,5}$, $H^{2,6} \rightarrow C^{4}$; $H^{11} \rightarrow C^{12}$, $H^{11} \rightarrow C^{16}$; $H^{19} \rightarrow C^{7}$, $H^{19} \rightarrow C^{11}$. Масс-спектр, m/z, ($I_{отн}$,%): 270.142 (100) [M+H]+.



Group	nH	Shift	Error
2	1	9.01	0.16
3	1	8.34	0.11
5	1	8.34	0.11
6	1	9.01	0.16
9	1	12.93	0.57
11a	1	8.92	0.46
13	1	7.87	0.28
14	1	7.90	0.18
15	1	7.58	0.15
16	1	7.92	0.22
20	1	11.72	0.86

Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits	Carbon No.	CHn	Chem. Shifts	Conf. Limits
2	CH	148.69	1.4	12	C	135.14	7.5
3	CH	125.99	2.3	13	CH	133.63	0.8
4	C	138.21	4.4	14	CH	131.72	1.4
5	CH	125.99	2.3	15	CH	130.34	1.8
6	CH	148.69	1.4	16	CH	128.88	3
7	C	163.2	1.7	17	C	131.52	4
11	CH	155.21	7.9	18	C	178.08	0.8

Рис.3 - ^{1}H, ^{13}C ЯМР спектры 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойной кислоты (3)

Определение вирусоингибирующей активности. Для оценки вирусингибирующей активности исходного субстрата (3) были использованы штаммы вируса гриппа с различными антигенными характеристиками: A/Алматы/8/98 (H3N2) и A/Владивосток/2/09 (H1N1). Исследование вирусингибирующего эффекта образцов соединения (3) проводилось для определения химического терапевтического индекса (ХТИ) при концентрациях от 0,0016% до 0,2%, что соответствовало дозам 0,003-0,4 мг на куриный эмбрион (0,06–8 мг/кг) (табл.1). Из анализа полученных данных следует, что соединение (3) характеризуются высоким ХТ-индексом, что создает перспективу его для дальнейшего исследования. Установлено, что соединение (3) не проявляет токсические свойства. Вирусоингибирующая активность нового соединения (3) - в два раза выше, чем у тамифлю и ремантадина.

В таблице 1 приведена вирусоингибирующая активность нового гидразона (3) в сравнении с эталонными препаратами тамифлю и ремантадином.

Таблица 1 - Вирусингибирующая активность соединения (3) по отношению к вирусам гриппа

Соединение и внутренний шифр	Химический терапевтический индекс препаратов	
	A/Алматы/8/98 (H3N2)	A/Владивосток/2/09 (H1N1)
(3)	65,0	70,0
Тамифлю	29,9	30
Ремантадин	10.3	11

Молекулярное моделирование механизма образования клатратного комплекса включения. Исследование комплекса включения для системы «циклодекстрин-гидразон» в стехиометрии 1:1 позволило оценить афинность связывания двух реагирующих компонентов и сравнить эффективность образования комплекса. В качестве гостевой молекулы использовали гидразон (3), а в роли молекулярного рецептора - β-ЦД (рис.3) [7-9].

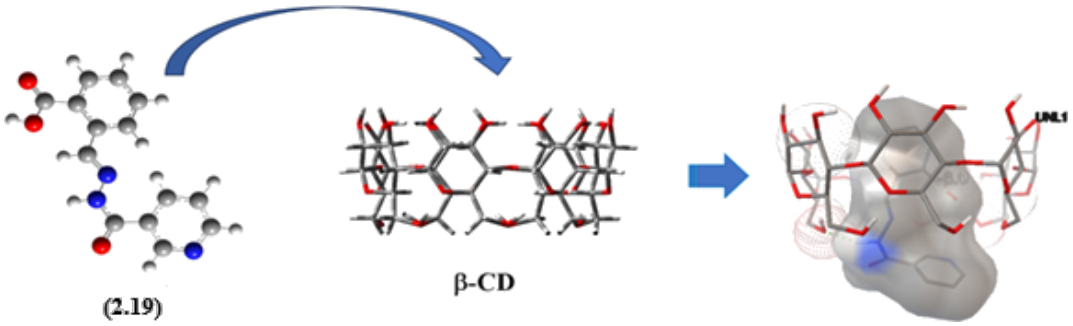


Рис.3 - Схематическое представление комплексообразования гидразона изоникотиновой кислоты (3) с β-циклодекстрином

Для подготовки молекулярных структур [10-11] к процедуре докинга их геометрия была предварительно оптимизирована методом DFT (RB3LYP/6-31G, модель растворителя CPCM), что позволило определить наиболее стабильные конформации и проанализировать их структурные характеристики. На рисунке 4 представлены оптимизированные геометрии энергетически предпочтительных конформаций гидразона и β-ЦД при образовании комплекса включения.

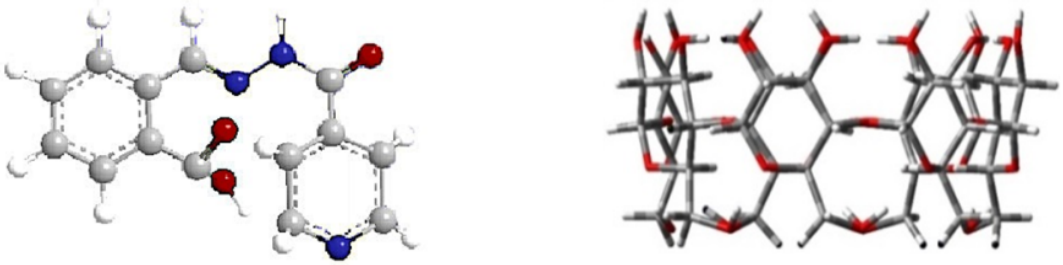


Рис.4 - Оптимизированные геометрии объектов исследования

Выводы. В результате выполненных исследований на основе химической модификации известного противотуберкулезного препарата изониазида получена его олигосахаридная композиция. Водорастворимый комплекс включения гинказона получена путем инкапсулирования 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил) бензойной кислоты с использованием β-олигосахарида. Проведено молекулярное моделирование механизма образования клатратных комплексов включения субстрата. Противовирусная активность исследуемого вещества с целью расчёта его ХТИ оценивалась в диапазоне концентраций 0,0016–0,2%, что эквивалентно дозировкам 0,003–0,4 мг на один куриный эмбрион (в пересчёте 0,06–8 мг/кг массы).

Вирусоингибирующая активность нового соединения в два раза выше, чем у тамифлю и ремантадина. Новое соединение и его водорастворимый комплекс характеризуются высоким химико-терапевтическим индексом, что создает перспективу его для дальнейших фармакологических исследований. Полученные результаты являются научной основой для разработки технологической схемы получения нового антивирусного средства с высокой активностью.

Литература

1. Wolker N., Howe C., Glover M., McRobbie H., Barnes J., et al. Cytisine versus Nikotine for Smoking Cessation // The New England Journal of Medicine. - 2014. - Vol.371(25). - P. 2353-2362. DOI 10.1056/nejmoa1407764.

2. Thomas D., Farrel M., McRobbie H., Tutka P., et al. The effectiveness, safety and cost-effectiveness of cytisine versus varenicline for smoking cessation in an Australian population: A study protocol for a randomized controlled non-inferiority trial // Addiction. -2018. -Vol.114(5). - P.923-933. DOI 10.1111/add.14541.

3. Fedorova V.A., Kadyrova R.A., Slita A.V., Muryleva A.A., Petrova P.R., Kovalskaya A.V., Lobov A.N., Zileeva Z.R., Tsypyshev D.O., Borisevich S.S., Tsypysheva I.P., Vakhitova J.V., Zarubaev V.V. Antiviral activity of amides and carboxamides of quinolizidine alkaloid (-)-cytisine against human influenza virus A(H1N1) and parainfluenza virus type 3 // Natural Product Research. -2021. -Vol.35(22). -P.4256-4264. DOI 10.1080/14786419.2019.1696791.

4. Prochaska J.J., Das S., Benowitz N.L. Cytisine, the world’s oldest smoking cessation aid // BMJ. - 2013. - Vol.347: f5198. DOI 10.1136/bmj.f5198.

5. Vakhitova Yu.V., Farabontova E.I., Zainullina L.F., Vakhitov V.A., Tsypysheva I., Yunusov M.S. Search of (-)-cytisine derivatives as potential inhibitors of NF-kB and STAT1 // Russian Journal of Biorganic chemistry. -2015. -Vol.41(3). -P.297-304. DOI 10.1134/S1068162015030103.

6. Tsypysheva I.P., Koval’skaya A., Petrova P., Lobov A., Borisevich S.S., Tsypyshev D., Fedorova V.A., Gorbunova E.A., Galochkina A.V., Zarubaev V.V. Diels-Alder Adducts of Nsubstituted Derivatives

of (-)-Cytisine as Influenza A/H1N1 Virus Inhibitors; Stereo differentiation of antiviral Properties and Preliminary Assessment of Action Mechanism // Tetrahedron.- 2019. -Vol.75(21). - P.2933-2943. DOI 10.1016/j.tet.2019.04.021.

7. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Zh.B., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibayeva A.Zh., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, structure and biological activity of hydrazones derived from 2- and 4-hydroxybenzoic acid hydrazides //Chemical Data Collections. -2023. -Vol.48: 01089. DOI10.1016/j.cdc.2023.101089.

8. Muldakhmetov Z., Fazylov S., Gazaliev A., Nurkenov O., Seilkhanov O. The synthesis of new inclusion compounds complexes cytosine-β-cyclodextrin // News of the national Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan Series Chemistry and technology. -2022. -Vol. 2(451). - P.112-120. DOI 10.32014/2022.2518-1491.107.

9. Larsen K.L. Large cyclodextrins // Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry. -2002. -Vol.43(1). -P.1-13. DOI 10.1023/A:1020494503684.

10. Perkin E. Informatics (Computer software) // ChemOffice Professional. - 2019. (Version 19.0). URL: https://www.perkinelmer.com/category/chemdraw. -Дата обращения: 16.01.2026.

11. Revvity Signals Software, Inc. ChemDraw Professional (Version 22.2). -2023. URL: https://shop.revvitysignals.com/product/chemdraw-professional. -Дата обращения: 16.01.2026.

Сведения об авторах

Мендибаева А.Ж. - младший научный сотрудник, Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан, e-mail: anenyawa@mail.ru;

Фазылов С.Д. - академик НАН РК, доктор химических наук, Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан, e-mail: faz8990@mail.ru;

Кабиева С.К. - кандидат химических наук, Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан, e-mail: kabieva.s@mail.ru;

Жаслан Р.К. - PhD, доцент, Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан, e-mail: rymgul.zhaslan@mail.ru;

Жаутикова С.Б. - академик НАЕН РК, доктор медицинских наук, Карагандинский медицинский университет, Караганда, Казахстан, e-mail: zhautikova@qmu.kz;

Богоявленский А.П. - академик РАЕ, доктор биологических наук, профессор, РГП «Институт микробиологии и вирусологии», Алматы, Казахстан, e-mail: anpav_63@mail.ru;

Нуркенов О.А. - доктор химических наук, заведующий лабораторией СБАВ, Институт органического синтеза и углехимии РК, Караганда, Казахстан, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru.

Information about the authors

Mendibayeva A.Zh. - Junior Researcher, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan; e-mail: anenyawa@mail.ru;

Fazylov S.D. - Academician of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan, Doctor of Chemical Sciences, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: faz8990@mail.ru;

Kabieva S.K. - Candidate of Chemical Sciences, Karaganda Industrial University, Temirtau, Kazakhstan, e-mail: kabieva.s@mail.ru;

Zhaslan R.K. - PhD, Associate Professor, Karaganda Industrial University, Temirtau, Kazakhstan, e-mail: rymgul.zhaslan@mail.ru;

Zhautikova S.B. - Academician of the Kazakhstan National Academy of Natural Sciences, Doctor of Medical Sciences, Karaganda Medical University, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: zhautikova@qmu.kz;

Bogoyavlensky A.P. - Academician of the Russian Academy of Natural Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, The RSE ”Institute of Microbiology and Virology”, Almaty, Kazakhstan, e-mail: anpav_63@mail.ru;

Nurkenov O.A. - Doctor of Chemical Sciences, Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru.