

ЕҢБЕК ҚЫЗЫЛ ТУ ОРДЕНДІ  
«Ә. Б. БЕКТҰРОВ АТЫНДАҒЫ  
ХИМИЯ ҒЫЛЫМДАРЫ ИНСТИТУТЫ»  
АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

# ҚАЗАҚСТАННЫҢ ХИМИЯ ЖУРНАЛЫ

---

---

## ХИМИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ КАЗАХСТАНА

---

---

### CHEMICAL JOURNAL of KAZAKHSTAN

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО  
ОРДЕНА ТРУДОВОГО КРАСНОГО ЗНАМЕНИ  
«ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКИХ НАУК  
им. А. Б. БЕКТУРОВА»

**4 (60)**

ОКТАБРЬ – ДЕКАБРЬ 2017 г.  
ИЗДАЕТСЯ С ОКТАБРЯ 2003 ГОДА  
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ  
2017

Ф. М. САДЫРБАЕВА<sup>1,2</sup>, Г. С. АХМЕТОВА<sup>2</sup>, В. К. Ю<sup>1,2</sup>,  
Қ. Ж. ПИРӘЛИЕВ<sup>2</sup>, Т. М. СЕЙЛХАНОВ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Қазақстан-Британ техникалық университеті, Алматы, Қазақстан Республикасы,  
<sup>2</sup>«Ө. Б. Бектұров атын. химия ғылымдары институты» АҚ, Алматы, Қазақстан Республикасы,  
<sup>3</sup>Ш. Уәлиханов атын. Қазақстан Республикасы, Көкшетау мемлекеттік университеті,  
Қазақстан Республикасы

## ЦИКЛОПРОПАНКАРБОНҚЫШҚЫЛЫНЫҢ ПИПЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫ ЭФИРЛЕРІНІҢ МИКРОБҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

**Аннотация.** ПИП-30, ПИП-31, ПИП-32, ПИП-33 шифрлы циклопропанкарбонқышқылының 1-(метил- және пропил-)-4-нафтилоксипропинилпиперид-4-ол күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері микроағзалардың мұражай штаммдарына қатысты микробқа қарсы белсенділікке сыналды, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 14028 және *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р қатысты бұл перпараттардың *in vitro* әсері бағаланды. 1-метил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4 циклопропанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (ПИП-30) *Bacillus subtilis* ATCC 6633 мұражайлық штаммына қатысты 250 мкг/мл концентрацияда әлдеқайда жоғары белсенділік көрсетті.

Нафтоксиметилен фрагментін феноксиметилен (ПИП-36) және фенил тобына (ПИП-47) алмастырғанда түзілген жаңа қосылыстар *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты *in vitro* микробқа қарсы белсенділік көрсетті. Циклопропанкарбонқышқылының N-бензилпиперидин-4-кетоксим эфирінің гидрохлориды (СХВ-6) өте аз улылықта *E. Coli 1257* және *St. aureus 209-Р* өсуін тежейді.

**Түйін сөздер:** циклопропанкарбонилхлорид, орынбасқан пиперидин, күрделі эфирлер, микробқа қарсы белсенділік.

Қолжетімді дәрілердің үлкен арсеналына қарамастан, әсері жоғары жаңа дәрілік заттарды іздеу өзекті мәселе болып қала береді. Бұл белгілі бір ауруларды емдеуде дәрілік заттардың әсерінің болмауынан немесе жеткіліксіз болуынан; кейбір дәрілік препараттардың жанама әсерінің болуынан; дәрілік препараттардың сақтау мерзімінің шектеулі болуынан туындауда [1].

Ғылыми және патенттік әдебиеттерді талдау негізінде авторлардың тұжырымдауынша [2] жаңа синтетикалық дәрілік препараттарды іздеу үш бағытта жүргізіледі:

- 1) қолданыстағы биологиялық белсенді матрицаларды түрлендіру немесе жинақтау;
- 2) табиғи қосылыстардың фрагменттерін қамтитын құрылымдардың молекулярлық дизайны;
- 3) мүлдем жаңа органикалық қосылыстар класының молекулярлық дизайны, негізінен гетероциклды қосылыстар қатары.

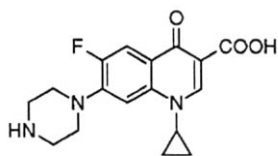
Қазіргі таңда инновациялық дәрі-дәрмектерді жасау жаңа химиялық өнімдерді алуды; фармакологиялық белсенді метаболиттерді немесе олардың изомерлерін синтездеуді; жақсартылған фармакокинетикалық қасиеттерге ие қазіргі таңдағы дәрі түрлерін және дәрілік заттарды жеткізудің жаңа құралдарын жасауды; көп компонентті препараттар мен биотехнологиялық пен биоинженерлік дәрілік заттарды құруды қамтиды.

Құрамында циклопропанды фрагменті бар заттар химик-органиктердің де, биохимиктердің де үлкен қызығушылығын тудыруда. Үш мүшелі қаныққан карбоцикл – бұл «банан тәрізді» деп аталатын көміртек-көміртек байланыстарының ерекше түрінің жоғары кернеу энергиясына негізделген (~27,5 ккал/моль) жоғары синтетикалық потенциалды құрылымды элемент. Өздерінің табиғаты бойынша олар  $\sigma$ - және  $\pi$ -байланыстары арасында аралық болып табылады, соның салдарынан циклопропан туындылары әртүрлі циклді ашу және кеңейту реакцияларына, сондай-ақ циклды қосып алу реакцияларына қатысады [3, 4].

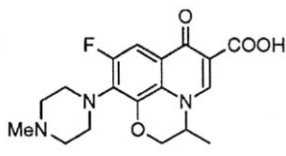
Құрамында циклопропан фрагменті бар қарапайым функционалды көптеген табиғи және синтетикалық қосылыстар биологиялық қасиеттердің үлкен спектріне ие [5], ферменттерді ингибирлеуден бастап инсектицидтік, саңырауқұлаққа қарсы, гербицидтік, микробқа қарсы, антибиотикалық, бактерияға қарсы, ісікке қарсы [6] және вирусқа қарсы, антиэстрогенді, агонистік қасиеттерге дейін. Циклопропан туындыларының биосинтезі мен метаболизмі аясындағы зерттеулер жаңа дәрілік заттарды әзірлеуге қажетті ақпаратты береді [7]. Құрамында орынбасар ретіндегі циклопропан тобы бар гетероциклды қосылыстар ерекше қызығушылық тудыруда [8-10].

Жануарларда, өсімдіктер мен микроағзаларда болатын немесе біріншілік пен екіншілік метаболизм кезінде уақытша туындайтын олар механикалық зерттеулерді қолайлы биологиялық зондтармен қамтамасыз етеді және жаңа препараттарды жасауға мүмкіндік береді.

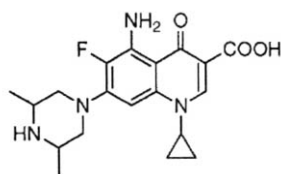
Медициналық қолдану жағдайында ең жақсы сатылатын екі жүз фармацевтикалық препараттардың сегізі циклопропан фрагменті бар қосылыстар болып табылады [5]:



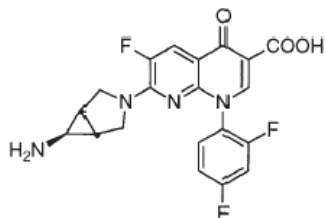
Ciprofloxacin



Ofloxacin



Sparfloxacin



Trovafloxacin

Осылайша, ципрофлоксацин CPFX, офлоксацин OFLX, спарфлоксацин SPFX и тровфлоксацин сияқты циклопропанқұрамды бактерияға қарсы препараттар кең спектрлі антибактериалды препараттардың негізгі класына жатады және кеңінен қолданылады.

Пиперидин сақинасы көптеген алкалоидтік табиғи өнімдердің әрқилы құрылымдық ерекшесі және дәрі-дәрмекке үміткері болып табылады. П.С. Уотсон және басқа да ғалымдардың [11] тұжырымдауынша, соңғы 10 жыл уақыт аралығында клиникалық және клиника алды зерттеулерде мыңдаған пиперидин қосылыстары туралы айтылған.

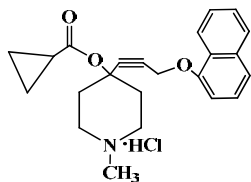
Микробқа қарсы және вирулицидті әсерлі, сонымен қатар дәріге сезімталдылық реверсиясын тудыруға қабілетті жаңа қосылыстарды іздеу инфекцияға қарсы жаңа препараттарды әзірлеу саласында басым бағыттардың бірі болып табылады. Ғылыми зерттеу жұмыстардың ауқымдылығы, бактерияға қарсы дәрілік заттардың мол қорына қарамастан, ең алдымен патогенді ағзалардың, соның ішінде антибиотиктер, жоғары бейімделгіштігіне байланысты [12-14].

Бұл жұмыс циклопропанкарбонқышқылының пиперидинқұрамды туындыларының қатарынан бактерияға қарсы жаңа препараттарды іздеу, синтездеу жұмыстарының жалғасы болып табылады [15, 16].

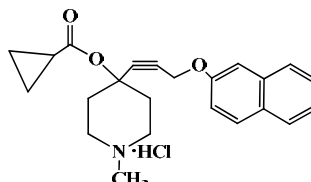
ПИП және СХВ шифрлы қосылыстар микробқа қарсы белсенділікке сыналды. Биологиялық сынақтардың нәтижелері 1–3-кестелерде көрсетілген. Зерттеу үлгісі сезімталдылықтың *in vitro* әртүрлі дәрежесімен қажетті минималды тесттерді қамтиды [17]. Зерттеудің реттілігі Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакологиялық комитетімен бекітілген Қазақстан Республикасының аймағында жүргізілетін әдістемелік нұсқаулықтарға сәйкес жүргізілді [18].

### Биологиялық белсенділікті зерттеу

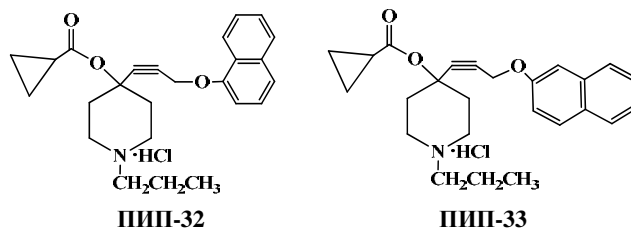
Синтезделініп алынған **ПИП-30**, **ПИП-31**, **ПИП-32**, **ПИП-33** [19-22] шифрлы қосылыстары микроағзалардың мұражай штаммдарына қатысты микробқа қарсы белсенділікке сыналды, *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 14028 және *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р қатысты бұл препараттардың *in vitro* әсері бағаланды:



**ПИП-30**



**ПИП-31**



1 кесте – ПИП-30-33 микробқа қарсы белсенділіктері

Қосылыстың шифры	Штамм	МИК, мкг/мл			
		<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P	<i>Salmonella enterica</i> ATCC 14028
ПИП-30		250	250	1000	500
ПИП-31		250	500	1000	1000
ПИП-32		1000	–	–	–
ПИП-33		500	2000	–	–

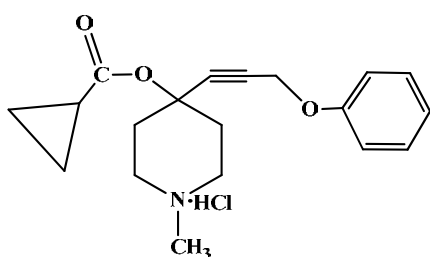
1-кестеде көрсетілген мәліметтерден **ПИП-30** және **ПИП-31** әртүрлі дәрежеде микробқа қарсы әсерге ие екенін көруге болады, *Bacillus subtilis* ATCC 6633 және *Escherichia coli* ATCC 25922 мұражай штамдарына 250 мкг/мл концентрацияда жоғары белсенділік көрсетті. Стрептомицин грам-теріс штамм микроағзаларға қатысты белсенді (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella enterica*), ал *Bacillus subtilis* қатысты оның әсері тек 50–60% құрайды.

Ал **ПИП-32** 1000 мкг/мл концентрациясы *Bacillus subtilis* ATCC 6633 мұражай штаммына микробқа қарсы белсенділік көрсетті.

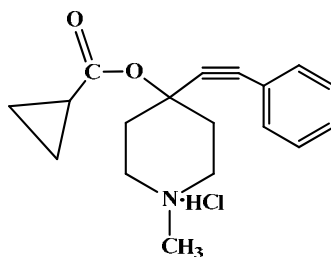
**ПИП-33** қосылысы *Bacillus subtilis* ATCC 6633 мұражай штаммына қатысты 500 мкг/мл концентрацияда микробқа қарсы белсенділікке ие, ал *E. Coli* қатысты бұл қосылыс жоғары концентрацияда 2000 мкг/мл белсенділік көрсетті.

Осылайша, тәжірибеде алынған мұражайлық штаммдардың ПИП-32 тек бір түріне талғамды микробқа қарсы белсенділік көрсететіні, ал ПИП-33 екі түріне микробқа қарсы белсенділік көрсететіні анықталды.

**ПИП-36, ПИП-47** [23, 24] шифрлы қосылыстар микроағзалардың мұражай штамдарына қатысты микробқа қарсы белсенділікке сыналды, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты бұл перпараттардың *in vitro* әсері бағаланды:



ПИП-36



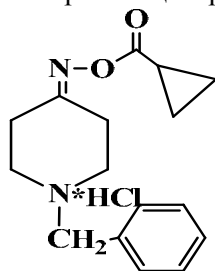
ПИП-47

2-кесте – ПИП-36, ПИП-47 микробқа қарсы белсенділіктері

Штамм Қосы- лыстың шифры	МИК, мкг/мл						
	<i>Esche- richia coli</i> ATCC 25922	<i>Escheri- chia coli</i> ATCC- BAA-196	<i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 10031	<i>Klebsiella pneumonia</i> ATCC 700603	<i>Staphylo- coccus aureus</i> ATCC 6538-P	<i>Staphylo- coccus aureus</i> ATCC- BAA-39	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
ПИП-36	1000	2000	1000	2000	2000	2000	1000
ПИП-47	1000	2000	1000	2000	2000	2000	2000

2-кесте көрсетілгендей, **ПИП-36** қосылысы тәжірибеде алынған барлық микроағзалардың штамдарына микробқа қарсы белсенділікке ие: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 10031 және *Candida albicans* ATCC 10231 мұражай штамдарына 1000 мкг/мл концентрацияда микробқа қарсы белсенділік көрсетті, *Escherichia coli* ATCC-BAA-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-BAA-39 қатысты 2000 мкг/мл концентрацияда белсенділік көрсетті.

**ПИП-47** қосылысы да тәжірибеде алынған барлық микроағзалардың штамдарына микробқа қарсы белсенділік көрсетті: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumonia* ATCC 10031 мұражай штамдарына 1000 мкг/мл концентрацияда, қалған микроағза штамдарына бұл қосылыс жоғары концентрацияда 2000 мкг/мл белсенділік көрсетті.



СХВ-6

Циклопропанкарбонқышқылының 1-бензил-пиперидин-4-кетоксим күрделі эфирінің гидрохлориды [25] инфекцияға қарсы белсенділігі мен өткір улылығы бойынша сыналды. Алынған нәтижелер стрептомициндік көрсеткіштерімен салыстырылды. Зерттеу нәтижелері 3 кестеде көрсетілген. Зерттеу нәтижесі бойынша СХВ-6 бактерицидтік белсенділікке ие және улы заттардың 4 класына жатады (қауіпті емес қосылыстар).

**СХВ-6** [25] препаратының улылық мөлшері  $833,3 \pm 17,8$  мкг/кг құрайды, яғни стандарт ретінде алына-

тын стрептомицинге қарағанда улылығы 4 есе төмен. СХВ-6 1 %-тік концентрациясында да, 3 %-тік концентрациясында да *Eshirichia Coli1257* және *Staphylococcus aureus 209-P* микроағзалардың штаммдарына бактерицидтің әсерге ие екені анықталды.

3-кесте – СХВ-6 және стрептомициннің биологиялық зерттеу нәтижелері

Препарат	ЛД <sub>50</sub> , мг/кг	Бактерицидтік белсенділігі			
		1 %-тік концентрация		3 %-тік концентрация	
		<i>E. Coli 1257</i>	<i>St. aureus 209-P</i>	<i>E. Coli 1257</i>	<i>St. aureus 209-P</i>
СХВ-6	833,3+ 17,8	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы	15 мм	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы	25 мм
Стрептомицин	213,8+ 22,61	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы	Қуыстағы микроағзалардың өсінің баяулауы

СХВ-6 теріге және көздің шырышты қабатына (қарашық пен конъюнктив) жергілікті-тітіркендіргіштік әсерін бағалаудың қосынды шамасы 3-ке тең, бұл көрсеткіш МУ 12.1105-02 сәйкес токсикологиялық қасиеттері бойынша химиялық заттардың қауіптілігінің 4 класына жатады. Сонымен қатар, 10 күн бойы кішігірім эритема, терінің қабыршықтануы мен құрғауы бақыланды, 14 тәулікте тітіркенудің барлық белгілері толығымен жойылды.

Осылайша, жаңа фармакологиялық заттарды тәжірибелік (тәжірибе алдын) зерттеу бойынша басшылықтың қорытындысына сәйкес, сыналған қосылыстар микроағзалардың әлдеқайда үлкен спектріне микробқа қарсы белсенділігін анықтау бойынша қосымша зерттеулерге қатыса алады.

**Қорытынды.** ПИП-30 *Bacillus subtilis* АТСС 6633 мұражайлық штаммына қатысты 250 мкг/мл концентрацияда ең жоғары белсенділік көрсетті.

ПИП-36, ПИП-47 шифрлы қосылыстар тәжірибеде алынған барлық 7 микроағзалардың штаммдарына микробқа қарсы белсенділік көрсетті: *Escherichia coli* АТСС 25922, *Escherichia coli* АТСС-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* АТСС 10031, *Klebsiella pneumoniae* АТСС 700603, *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Staphylococcus aureus* АТСС-ВАА-39, *Candida albicans* АТСС 10231.

Циклопропанкарбонқышқылының 1-бензил-пиперидин-4-кетоксим күрделі эфирінің гидрохлориды төмен улылықта *E. Coli 1257* и *St. aureus 209-P* өсуін тежейді

Осылайша, циклопропанкарбонил фрагментін нафтилоксипропинил-пиперидин, феноксипропинилпиперидин, фенилэтинилпиперидин және N-бензилпиперидин-4-кетоксимнің құрылысына бағытты енгізу нәтижесі инфекцияға қарсы белсенді заттарға әкелді.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] Кубиньи Г. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств // Рос. хим. ж. им. Д. И. Менделеева. – 2006. – № 2. – С. 5-17.
- [2] Головки Ю.С., Ивашкевич О.А., Головки А.С. Современные методы поиска новых лекарственных средств // Вестник БГУ. Сер. 2. – 2012. – № 1. – С. 7-15.
- [3] Salaun J. The Chemistry of the Cyclopropyl Group // J.Wiley & Sons: New York, 1987. – Vol. 1. – P. 809-876.
- [4] A. de Meijere, Wessjohann L. Tailoring the Reactivity of Small Ring Building Blocks for Organic Synthesis // Synlett. – 1990. – P. 20-32.
- [5] Salaun J. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities // Topics in Current Chemistry. – © Springer, 2000. – Vol. 207.
- [6] Symon A.V., Veselova N.N., Kaplun A.P., Vlasenkova N.K., Fedorova G.A., Liutik A.I., Gerasimova G.K. Shvrtis V.I. Synthesis and antitumor activity of cyclopropane derivatives of betulinic and betulonic acids // Bioorg. Khim. – 2005. – N 31(3). – P. 320-325.
- [7] Wessjohann L.A., Brandt W. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds // Chem. Rev. – 2003. – 103. – P. 1625-1647.
- [8] Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak N.D. Methyl 3-Cyclopropyl-3-oxopropanoate in the Synthesis of Heterocycles Having a Cyclopropyl Substituent // Russ. Jour. of Organic Chemistry. – 2010. – Vol. 46, N 6. – P. 894–897.
- [9] Marradi M., Brandi A., Magull J., Schill H., A. de Meijere. New Highly Strained Multifunctional Heterocycles by Intramolecular Cycloadditions of Nitrones to Bicyclopopylidene Moieties // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 5485-5494.
- [10] Zanobini A., Brandi A., A. de Meijere. A New Three-Component Cascade Reaction to Yield 3-Spirocyclopropanated  $\beta$ -Lactams // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – P. 1251-1255.
- [11] Weintraub P.M., Sabol J.S., Kane J.M., Borcharding D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // Tetrahedron. – 59 (2003). – P. 2953-2989.
- [12] Bryan L. Antimicrobial drug resistance. – Orlando: Academic press, 1984. – 450 p.
- [13] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. – Introduced 2013. – Stockholm. – 208 p.
- [14] Jung Hun Lee, Kwang Seung Park, Asad Mustafa Karim, Chang-Ro Lee, Sang Hee Lee. How to minimise antibiotic resistance // J. Lancet Infect. Dis. – 2016. – Vol. 16, N 1. – P. 17-18. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00467-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00467-3/fulltext)
- [15] Ахметова Г.С., Садырбаева Ф.М., Ю В.К., Пралиев К.Д., Жилкибаев О.Т. Пичхадзе Г.М., Насырова С.Р., Имашова Ш.О., Амиркулова М.К. Пиперидинсодержащие производные циклопропанкарбонной кислоты – потенциальные ФАВ // Хим. журнал Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 118-127.
- [16] Садырбаева Ф.М., Оспанова С.И., Исаева У.Б., Ахметова Г.С., Ю В.К., Пралиев К.Д. Амиды циклопропанкарбонной кислоты – потенциальные БАВ // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013». – 17–21 июня 2013. – Санкт-Петербург, Репино. – С. 248-249.
- [17] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Минздрав РФ, «ИИА Ремедиум», 2000. – 679 с.
- [18] Доклинические испытания лекарственных средств (Методические рекомендации). – Алматы: Фарм. Гос. Ком. РК, 1997. – 22 с.
- [19] Инновац. патент РК № 29020. Гидрохлорид 1-метил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4-циклопропанкарбонилосипиперидина (**ПИП-30**), обладающий антимикробной активностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф. М., Ахметова Г. С., Ю В. К., Исаева У.Б., Леонова Н.В. и др.; Оpubл. 15.10.14. – Бюл. – №10.
- [20] Инновац. патент РК №29021. Гидрохлорид 1-метил-4-[3-(нафт-2-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4-циклопропанкарбонилосипиперидина (**ПИП-31**), обладающий антимикробной ак-



тивностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф. М., Ахметова Г. С., Ю В. К., Исаева У.Б., Леонова Н.В. и др.; Оpubл. 15.10.14. – Бюл. – №10.

[21] Инновац. патент РК №29022. Гидрохлорид 1-пропил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4-циклопропанкарбонилосиперидина (**ПНП-32**), обладающий антимикробной активностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф. М., Ахметова Г. С., Ю В. К., Исаева У.Б., Леонова Н.В. и др.; Оpubл. 15.10.14. – Бюл. – №10.

[22] Инновац. патент РК №29023. Гидрохлорид 1-пропил-4-[3-(нафт-2-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4-циклопропанкарбонилосиперидина (**ПНП-33**), обладающий антимикробной активностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф. М., Ахметова Г. С., Ю В. К., Исаева У.Б., Леонова Н.В. и др.; Оpubл. 15.10.14. – Бюл. – №10.

[23] Инновац. патент РК № 31047. Гидрохлорид 1-метил-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилосиперидина (**ПНП-36**), обладающий антимикробной активностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф.М., Ахметова Г.С., Ю В.К., Исаева У.Б., Леонова Н.В., Сульжик О.А., Касымбекова С.С. Оpubл. 15.04.16 г. – Бюл. – №4.

[24] Инновационный патент РК № 31050. Гидрохлорид 1-метил-4-фенилэтинил-4-циклопропанкарбонилосиперидина (**ПНП-47**), обладающий антимикробной активностью // Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф. М., Ахметова Г. С., Ю В. К., Исаева У.Б., Леонова Н.В., Мырзабаева А.Н. Оpubл. 15.04.16 г. – Бюл. – №4.

[25] Инновац. патент РК №29931. Гидрохлорид 1-бензил-4-(циклопропанкарбонилосимино)пиперидина (**СХВ-6**) // Садырбаева Ф.М., Исаева У.Б., Нарбаева Д.Н., Ахметова Г.С., Мырзабеков Ж., Пралиев К.Д., Ю В. К. Оpubл. 15.06.15. – Бюл. – №6.

## REFERENCES

- [1] Kubini G. V poiskakh novykh soyedineniy-liderov dlya sozdaniya lekarstv // Ros. khim. zh. im. D. I. Mendeleeva. 2006. N 2. P. 5-17.
- [2] Golovko Yu.S., Ivashkevich O.A., Golovko A.S. Sovremennyye metody poiska novykh lekarstvennykh sredstv // Vestnik BGU. Ser. 2. 2012. N 1. P. 7-15.
- [3] Salaun J. The Chemistry of the Cyclopropyl Group // J. Wiley & Sons. New York, 1987. Vol. 1. P. 809-876.
- [4] A. de Meijere. L. Wessjohann. Tailoring the Reactivity of Small Ring Building Blocks for Organic Synthesis // Synlett. 1990. P. 20-32.
- [5] Salaun J. Cyclopropane Derivatives and their Diverse Biological Activities // Topics in Current Chemistry. © Springer, 2000. Vol. 207.
- [6] Symon A.V., Veselova N.N., Kaplun A.P., Vlasenkova N.K., Fedorova G.A., Liutik A.I., Gerasimova G.K. Synthesis and antitumor activity of cyclopropane derivatives of betulinic and betulonic acids // Bioorg. Khim. 2005. 31(3). P. 320-325.
- [7] Wessjohann L.A., Brandt W. Biosynthesis and Metabolism of Cyclopropane Rings in Natural Compounds // Chem. Rev. 2003. 103. P. 1625-1647.
- [8] Pokhodylo N.T., Matiichuk V.S., Obushak N.D. Methyl 3-Cyclopropyl-3-oxopropanoate in the Synthesis of Heterocycles Having a Cyclopropyl Substituent // Russ. Jour. of Organic Chemistry. 2010. Vol. 46, N 6. P. 894-897.
- [9] Marradi M., Brandi A., Magull J., Schill H., A. de Meijere. New Highly Strained Multifunctional Heterocycles by Intramolecular Cycloadditions of Nitrones to Bicyclopropylidene Moieties // Eur. J. Org. Chem. 2006. P. 5485-5494.
- [10] Zanolini A., Brandi A., A. de Meijere. A New Three-Component Cascade Reaction to Yield 3-Spirocyclopropanated  $\beta$ -Lactams // Eur. J. Org. Chem. 2006. P. 1251-1255.
- [11] Weintraub P.M., Sabol J.S., Kane J.M., Borcharding D.R. Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines // Tetrahedron. 59 (2003). P.2953-2989.
- [12] Bryan L. Antimicrobial drug resistance. Orlando: Academic press, 1984. 450 p.
- [13] Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. Introduced 2013. Stockholm. 208 p.

[14] Jung Hun Lee. Kwang Seung Park. Asad Mustafa Karim. Chang-Ro Lee. Sang Hee Lee. How to minimise antibiotic resistance // J. Lancet Infect. Dis. 2016. Vol. 16, N 1. P. 17-18 [Elektronnyy resurs]. – Rezhim dostupa: [http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(15\)00467-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(15)00467-3/fulltext)

[15] Akhmetova G.S., Sadyrbayeva F.M., Yu V.K., Praliyev K.D., Zhilkiabayev O.T., Pichkhadze G.M., Nasyrova S.R., Imashova Sh.O., Amirkulova M.K. Piperidinsoderzhashchiye proizvodnyye tsiklopropankarbonovoy kisloty – potentsialnyye FAV // Khim. zhurnal Kazakhstana. 2012. N 1. P. 118-127.

[16] Sadyrbayeva F.M., Ospanova S.I., Isayeva U.B., Akhmetova G.S., Yu V.K., Praliyev K.D. Amidy tsiklopropankarbonovoy kisloty – potentsialnyye BAV // Klaster konferentsiy po organicheskoy khimii «OrgKhim-2013. 17–21 iyunya 2013. Sankt-Peterburg. Repino. P. 248-249.

[17] Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniyu novykh farmakologicheskikh veshchestv. M.: Minzdrav RF. «IIA Remedium», 2000. 679 p.

[18] Doklinicheskiye ispytaniya lekarstvennykh sredstv (Metodicheskiye rekomendatsii). Almaty: Farm. Gos. Kom. RK, 1997. 22 p.

[19] Innovats. patent RK №29020. Gidrokhlord 1-metil-4-[3-(naft-1-iloksi)prop-1-in-1-il]-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina (PIP-30). obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V. i dr.; Opubl. 15.10.14. Byul. №10.

[20] Innovats. patent RK №29021. Gidrokhlord 1-metil-4-[3-(naft-2-iloksi)prop-1-in-1-il]-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina (PIP-31). obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V. i dr.; Opubl. 15.10.14. Byul. №10.

[21] Innovats. patent RK №29022. Gidrokhlord 1-propil-4-[3-(naft-1-iloksi)prop-1-in-1-il]-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina (PIP-32). obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V. i dr.; Opubl. 15.10.14. Byul. №10.

[22] Innovats. patent RK №29023. Gidrokhlord 1-propil-4-[3-(naft-2-iloksi)prop-1-in-1-il]-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina (PIP-33). obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V. i dr.; Opubl. 15.10.14. Byul. №10.

[23] Innovats. patent RK № 31047. Gidrokhlord 1-metil-4-(3-fenoksipropin-1-il)-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina. obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V., Sulzhik O.A., Kasymbekova S.S. Opubl. 15.04.16 g. Byul. №4.

[24] Innovatsionnyy patent RK № 31050. Gidrokhlord 1-metil-4-feniletinil-4-tsiklopropankarboniloksipiperidina. obladayushchiy antimikrobnoy aktivnostyu // Praliyev K.D., Kulmanov M.E., Ilin A.I., Sadyrbayeva F.M., Akhmetova G.S., Yu V.K., Isayeva U.B., Leonova N.V., Myrzabayeva A.N. Opubl. 15.04.16 g. Byul. №4.

[25] Innovats. patent RK №29931. Gidrokhlord 1-benzil-4-(tsiklopropankarboniloksiimino)piperidina // Sadyrbayeva F.M., Isayeva U.B., Narbayeva D.N., Akhmetova G.S., Myrzabekov Zh., Praliyev K.D., Yu V. K. Opubl. 15.06.15. Byul. №6.

## Резюме

*Ф. М. Садырбаева, Г. С. Ахметова, Ю В.К., К. Д. Пралиев, Т. М. Сейлханов*

### АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ЭФИРОВ ПИПЕРИДИНПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПРОПА НКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Описана антимикробная активность гидроклоридов сложных эфиров 1-(метил- и пропил-)-4-нафтилоксипропинилпиперид-4-олов циклопропанкарбонической кислоты

лоты под шифрами ПИП-30, ПИП-31, ПИП-32, ПИП-33 в отношении музейных штаммов микроорганизмов, оценены действия данных препаратов *in vitro* в отношении *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 14028 и *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P. Оказалось, что гидрохлорид 1-метил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]-4-циклопропанкарбонилпиперидина (ПИП-30) полностью подавляет рост музейного штамма *Bacillus subtilis* ATCC 6633 в концентрации 250 мкг/мл.

Замена нафтосиметиленового фрагмента на феноксиметиленовую (ПИП-36) и фенильную группу (ПИП-47) не приводит к потере антимикробного действия в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candida albicans* ATCC 10231.

Показано, что 1 и 3% растворы гидрохлорида эфира N-бензилпиперидин-4-кетоксима циклопропанкарбонической кислоты (СХВ-6) обладают бактерицидным действием против штаммов тест-культур микроорганизмов *Escherichia Coli1257* и *Staphylococcus aureus 209-P*.

**Ключевые слова:** циклопропанкарбонилхлорид, замещенный пиперидин, сложные эфиры, антимикробная активность.

### Summary

*F. M. Sadyrbayeva, G. S. Akhmetova, V. K. Yu, K. D. Praliyev, T. M. Seilhanov*

#### ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF PEPPERIDINE DERIVATIVES ESTERS OF CYCLOPROPANECARBONIC ACID

There had been described the antimicrobial activity of hydrochlorides of cyclopropanecarboxylic acid esters with 1-(methyl- and propyl-)-4-naphthoxypropyl-piperid-4-ols (PIP-30, PIP-31, PIP-32, PIP-33) against museum strains of microorganisms *Bacillus subtilis* ATCC 6633, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella enterica* ATCC 14028 and *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P *in vitro*. It had been found that the hydrochloride of 1-methyl-4-[3-(naphth-1-yloxy)prop-1-yn-1-yl]-4-cyclopropanecarboxyloxy piperidine (PIP-30) completely inhibited the growth of the museum strain *Bacillus subtilis* ATCC 6633 in concentration of 250 mcg/ml.

The replacement of the naphthoxymethylene moiety on phenoxymethylene (PIP-36) and phenyl group (PIP-47) does not lead to loss of antimicrobial activity against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candida albicans* ATCC 10231.

It had been shown that 1% and 3% solutions of N-benzylpiperidine-4-ketoxime ester of cyclopropanecarboxylic acid (SCB-6) has a bactericidal action against strains of microorganisms *Escherichia Coli1257* and *Staphylococcus aureus 209-P*.

**Key words:** cyclopropanecarbonylchloride, substituted piperidine, esters, bactericidal action.