

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»

2 (66)

АПРЕЛЬ – ИЮНЬ 2019 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2019

Г. С. АХМЕТОВА¹, К. Д. ПРАЛИЕВ¹, А. М. МАКСАТОВА², У. М. ДАТХАЕВ²,
М. Т. ОМЫРЗАКОВ³, Н. В. КОРОТЕЦКАЯ⁴, Т. М. СЕЙЛХАНОВ⁵

¹АО «Институт химических наук им. А.Б.Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,

²АО «Национальный медицинский университет», Алматы, Республика Казахстан,

³ТОО «GxPCorpany», Алматы, Республика Казахстан,

⁴АО «Научный центр противоифекционных препаратов», Алматы, Республика Казахстан,

⁵Кокшетауский Государственный университет им. Ш. Уалиханова,

Кокшетау, Республика Казахстан

ПОИСК ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫХ ПРЕПАРАТОВ В РЯДУ ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АРИЛОКСИПРОПАРГИЛПИПЕРИДИНОВ

Аннотация. Конденсацией 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она с феноксипропаргилом, 1-пропил-пиперидин-4-она с нафтилоксипропаргилом в условиях реакции Фаворского в абсолютном бензоле в присутствии пятикратного избытка порошкообразного технического КОН при соотношении пиперидон-4:арилоксипропаргил=1:1,5 получены соответствующие 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ол и 1-пропил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]пиперидин-4-ола. При ацилировании третичных феноксипропинилового и нафтилоксипропинилового пиперидолов 4-фторбензоилхлоридом, циклобутан-, циклогексанкарбонилхлоридами в диоксане при комнатной температуре или нагревании образуются соответствующие гидрохлориды сложных эфиров. Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР и ИКС.

Ключевые слова: арилоксипропаргилпиперидины, 4-фторбензоилхлорид, циклобутан-, циклогексанкарбонилхлориды, сложные эфиры, антимикробная активность.

Вещества, обладающие антибактериальной активностью, представляют огромную ценность для медицины. Несмотря на большое количество лекарственных средств, поиск новых антимикробных препаратов является актуальной задачей, в первую очередь, связанной с высокой приспособляемостью патогенных организмов к различным антибиотикам. На сегодняшний день хинолоны рассматриваются как одна из важнейших групп антибактериальных препаратов, среди них фторхинолоны по уровню активности и спектру антибактериального действия превосходят многие антибиотики, в том числе цефалоспорины третьего поколения, и другие химиотерапевтические средства. Также литературные данные указывают на то, что фторсодержащие соединения ряда 3-фторарил-3-кетозэфиров проявляют высокую микобактерицидную активность.

Химия фторорганических соединений имеет исключительно важное теоретическое и практическое значение [1-5].

Многочисленные исследования подтвердили высокую биологическую активность целого ряда фторсодержащих органических соединений, в результате чего были созданы и с успехом применяются такие препараты,

как фторхинолоновые антибиотики, рисперидон, фторфеназин, галоперидол и т.д.

Количество публикаций и особенно патентов в этой области быстро увеличивается, причем значительное число их относится к ароматическим и гетероциклическим соединениям с фторсодержащими заместителями [6].

Этот интерес вызван значительным улучшением фармакологических свойств фторированных соединений. Ввод атома фтора в молекулы органических соединений повышает их биодоступность, метаболическую стабильность, липофильность, а также улучшает способность данных веществ взаимодействовать с целевыми белками [7].

Кроме того, фтор может изменить основность соединения. Как и другие электроотрицательные атомы, фтор проявляет сильный эффект на кислотность или основность функциональных групп. Изменение в рKa влияет на фармакокинетические свойства молекулы и на их средство связывания. Высокоосновные группы могут иметь ограниченный эффект на биодоступность. Атом фтора, введенный близко к основной группе, уменьшает ее основность; это приводит к лучшему проникновению в мембрану соединения и, таким образом, к улучшенной биодоступности.

Текущая ситуация в органической химии отражает дефицит новых структур-лидеров, которые могут быть оптимизированы до терапевтически пригодных лекарств. Научные исследования, направленные на создание новых материалов для практической медицины и сельского хозяйства, являются актуальными и приоритетными во всем мире.

Основанием для проведения настоящих исследований явилась высокая биологическая активность синтезированных ранее сложных эфиров 1-(2-этоксипропил)-4-гидрокси-4-[3-(арилокси)пропил-1-ил]пиперидинов [8], а также пиперидинсодержащих сложных эфиров циклопропанкарбоновой кислоты [9-11].

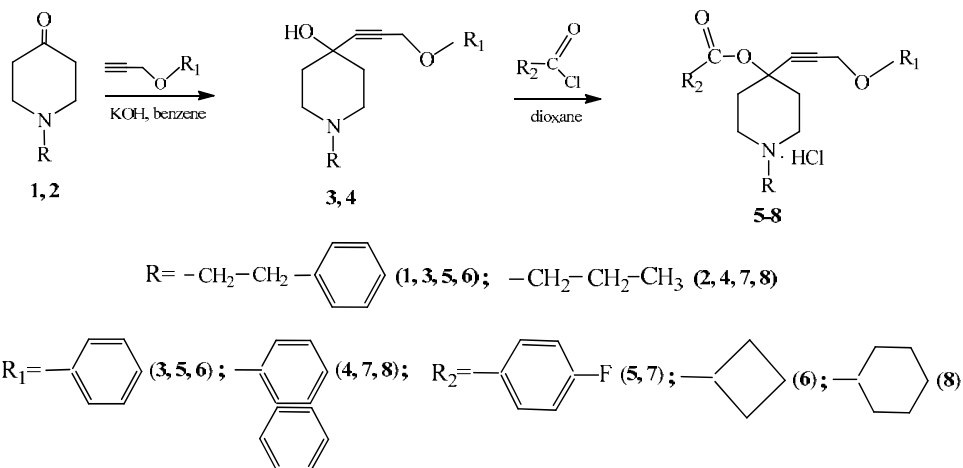
Цель настоящей работы заключается в направленном синтезе новых производных арилоксипропаргилпиперидинов с потенциальной биологической активностью варьированием природы ацилокси группы и введением в молекулы дополнительных фармакофорных фрагментов—4-фторбензоил-, циклобутан-, циклогексанкарбонил-.

Конденсация 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она (1) с феноксипропаргиллом и 1-пропил-пиперидин-4-она (2) с нафтилоксипропаргиллом в условиях реакции Фаворского [12-14] приводит к образованию третичных феноксипропилового (3) и нафтилоксипропилового (4) спиртов.

Оптимальными параметрами реакции оказались: соотношение *пиперидон:фенилоксипропин* = 1:5, абсолютный бензол, пятикратный избыток технического едкого кали, при которых арилоксипропилоксипиперидолы получены с хорошими выходами.

Ацилирование феноксипропилового пиперидола (3) взятыми в избытке 4-фтор-бензоилхлоридом, циклобутанкарбонилхлоридом, нафтилоксипропилового спирта (4) 4-фтор-бензоилхлоридом и циклогексан-

карбонилхлоридом проводят при комнатной температуре или нагревании (60°C) в абсолютном диоксане.



Сложные эфиры 4-фторбензойных кислот (5,7), циклобутан-, циклогексанкарбоновых кислот (6,8) представляют собой кристаллические порошки белого, желтоватого цвета, хорошо растворимые в воде, этаноле, ацетоне.

Состав и строение синтезированных соединений (5-8) подтверждены данными элементного анализа, ИК-спектроскопии, спектроскопии ЯМР¹³С, индивидуальность – тонкослойной хроматографией (таблица 1, 2).

Таблица 1 – Выходы и физико-химические характеристики соединений 5-8

Соединение	Выход, %	Rf	Т.пл., °С	ИК-спектр, см-1		Брутто-формула
				ОН	C=O сл.эф.	
5	53,0	0,81	173-176	–	1702	C ₂₉ H ₂₉ NO ₃ Cl
6	36,84	0,91	77-80	–	1736	C ₂₇ H ₃₂ NO ₃ Cl
7	73,13	0,86	118-120	–	1728	C ₂₈ H ₂₉ NO ₃ Cl
8	71,72	0,83	152-154	–	1742	C ₂₈ H ₃₆ NO ₃ Cl

В ИК-спектре пиперидолов (3,4) проявляются полосы поглощения валентных колебаний гидроксильной группы в области 3414 см⁻¹, ароматического кольца 617-774 см⁻¹. Интенсивные полосы поглощения при 1702-1742 см⁻¹, обусловленные колебаниями C=O сложноэфирной группы, свидетельствуют об образовании целевых эфиров 4-феноксипропинил и 4-нафтоксипропинил пиперидол-4-ов 4-фторбензойных (5,7) циклобутан-, циклогексанкарбоновых кислот (6,8).

В таблице 2 приведены значения химических сдвигов соответственно углеродов, которые полностью подтверждают углеродный состав сложных эфиров 4-феноксипропинил, 4-нафтоксипропинил пиперидол-4-ов 4-фторбензойных (5,7), циклобутан-, циклогексанкарбоновых кислот (6,8).

В спектрах ЯМР ^{13}C (таблица 2) 4-фторбензойных (5,7), циклобутан-, циклогексан (6,8) карбонилксипроизводных присутствуют синглетные сигналы атомов углерода сложноэфирного карбонила в области 163,45-173,64 м.д., синглетный сигнал C_4 пиперидинового цикла резонирует в области 69,37-82,39 м.д., атом углерода метиленовой группы пропинового фрагмента проявляется в области 47,18-56,70 м.д. Слабополярная область (115-163 м.д.) спектров «населена» сигналами ароматических углеродов. Сигналы при 115,42-166,28 и 25,02-37,93 м.д. отнесены к углеродам 4-фторфениловых, циклобутанового, циклогексанового колец. Кроме того, наблюдаются дублетный набор сигналов углеродов $\text{C}_{3,5}$ и $\text{C}_{2,6}$ соответственно при 32,98-33,98 и 42,75-49,40 м.д. пиперидинового цикла, связанных с замедленной инверсией последнего из-за объемных заместителей при C_4 .

Таблица 2 – Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C эфиров 4-[фенилокси-, нафтилокси-]пропилилпиперидин-4-олов 4-фторбензойных, циклобутан-, циклогексанкарбоновых кислот (5-8)

Со-единение	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м.д.									
	$\text{C}_{3,5}$	$\text{C}_{2,6}$	C_4	R_2	$\text{C}=\text{O}$	$\equiv\text{C}-\text{CH}_2$	$\text{C}_4-\text{C}\equiv$	$\text{O}-\text{CH}_2$	OR_1	N-R
5	33,22	47,20	72,46	115,42; 121,88; 133,14; 164,56 4-фтор- фенил	163,45	82,39	85,68	56,50	116,29; 121,82; 129,19; 157,56	29,89; 56,68; 129,19; 129,94; 137,54 N-CH₂CH₂Ph
6	33,57	47,99	69,37	37,93; 18,21; 25,02 цикло- бутан	173,24	82,88	86,05	55,94	115,51; 121,81; 129,97; 157,63	30,10; 56,67; 127,26; 129,15; 137,78 N-CH₂CH₂Ph
7	33,39; 33,98	47,56; 49,40	82,39	115,97; 116,24; 132,86; 135,26; 166,28 4-фтор- фенил	165,17	84,23	85,50	56,70	107,35; 121,40; 121,73; 122,24; 126,01; 126,35; 127,10; 128,10; 153,63; 163,58	58,13; 15,21; 11,05 N-CH₂CH₂CH₃
8	32,98	42,75	71,24	25,11- 28,85 цикло- гексан	173,64	81,67	86,38	47,18	106,90; 121,28; 121,91; 125,51; 125,86; 126,00; 126,42; 134,61; 153,05; 153,19	56,64; 17,16; 11,46 N-CH₂CH₂CH₃

Исследование биологической активности. Гидрохлорид 1-(2-фенил-этил)-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-фторбензоилоксипиперидина (5, А7), гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-(п-фтор)бензоилоксипиперидина (7, ПИП-40), гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-циклогексанкарбониллоксипиперидина (8, ПИП-39) изучены на антимикробную активность. Результаты биологических испытаний представлены в таблицах 3, 4.

Таблица 3 – Антимикробная активность А7

Соединение	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
А7	16±0,1	14±0,1	–	–	14±0,1
Гентамицин	24 ± 0,1	21 ± 0,2	26 ± 0,1	27±0,1	–
Нистатин	–	–	–	–	21 ± 0,2

Как видно из данных таблицы 3, соединение под шифром А7 проявляет умеренно-выраженную антибактериальную активность по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, в то время как нистатин не активен в отношении этих микроорганизмов.

Таблица 4 – Антимикробная активность ПИП-39, ПИП-40

Штамм Шифр соединения	МИК, мкг/мл						
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> ATCC-ВАА-196	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-Р	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-ВАА-39	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
7, ПИП-40	2000	2000	2000	2000	НА	2000	НА
8, ПИП-39	НА	НА	НА	НА	НА	НА	НА
НА – не активен.							

На основании данных таблицы 4 ПИП-40 (7, гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-(п-фтор)бензоилоксипиперидина, обладает антимикробной активностью к пяти взятым в эксперимент музейным штаммам микроорганизмов: *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Escherichiacoli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39 в концентрации (МИК 2000 мкг/мл), ПИП-39 (8, гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-циклогексанкарбониллоксипиперидина) не проявил противомикробную активность.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХИМИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на оксиде алюминия III степени активности, с проявлением пятен парами йода. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5700» в тонком слое между пластинками КВг. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре JNM-ECA400 фирмы «JEOL» (400 и 100.8 МГц соответственно) в CDC13, внутренний стандарт – ГМДС.

1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-гидроксипиперидин (3). В плоскодонную колбу на магнитной мешалке вносят 1,65 г (0,0295 моль) порошкообразного едкого калия в 10 мл абсолютного бензола и через 10 мин при перемешивании прикапывают 3,79 мл (0,0295 моль) 3-феноксипропина-1 в 15 мл абсолютного бензола. При этом наблюдается незначительное разогревание и изменение цвета раствора. Через 30 мин прикапывают 2 г (0,0098 моль) 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она (1) в 15 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 7-8 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следят по ТСХ. В реакционную смесь добавляют 50 мл дист. воды, разделяют слои. Водный экстрагируют бензолом. Органические слои объединяют, сушат сульфатом магния. Отфильтровывают осушитель, упаривают растворитель, остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают 1,88 г (95,0 % от теоретического) спирта (3) в виде белых кристаллов с т.пл. 112-114 °С, Rf 0,51 (элюент–бензол:диоксан–4:1).

Найдено, % : С 78,91; Н 7,91 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$

Вычислено, % : С 78,70; Н 7,45

ИК -спектр, см^{-1} : 613-755 (Ph); 3414(-ОН).

Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-(п-фторбензоилокси)пиперидина (5). 1,056 мл (0,0089 моль) 4-фторбензоилхлорида в абсолютном диоксане медленно при перемешивании приливают к раствору 2,0 г (0,0059 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-гидроксипиперидина (3) в абсолютном диоксане. При этом наблюдается разогревание реакционной смеси. Смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре. За ходом реакции контролируют по ТСХ. Отгоняют растворитель. Остаток промывают диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,56 г (53,0 % от теоретического) гидрохлорида 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-(п-фторбензоилокси)пиперидина (5) с т.пл. 173-176 °С, Rf 0,81 (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 3:2).

Найдено, % : С 70,18; Н 6,2 $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{NO}_3\text{ClF}$

Вычислено, % : С 70,50; Н 5,91.

ИК спектр, см^{-1} : 1736 (C=O сл.эф.).

Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклобутанкарбонилпиперидина (6). 0,7 г (0,0022 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ол (3) растворяют в небольшом количестве абсолютного диоксана, к этому раствору медленно приливают

раствор 0,75 мл (0,0065 моль) циклобутанкарбонилхлорида в абсолютном диоксане. Соотношение пиперидол:ацилирующий агент - 1:3. Реакционную смесь нагревают в течение 15 мин при температуре 60⁰С и оставляют при комнатной температуре на 48 ч. Ход реакции контролируют по ТСХ. В течение недели реакционную смесь нагревают при температуре 50-60⁰С. Выпавший осадок отфильтровывают, остаток перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0,35 г (36,84% от теоретического) гидрохлорида 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклобутанкарбонилокси-пиперидина (6) с т.пл. 77-80⁰С, Rf 0,91 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

Гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-(п-фторбензоилокси)пиперидина (7). 0,9 г (0,0028 моль) 1-пропил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]пиперидин-4-ола (4) растворяют в небольшом количестве абсолютного диоксана, затем к этому раствору медленно при перемешивании прикапывают раствор 1,32 г (0,0083 моль) п-фторбензоилхлорида в абсолютном диоксане. Реакционную смесь выдерживают 48 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции по ТСХ. Реакционную смесь промывают диэтиловым эфиром и выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0,98 г (73,13 % от теоретического) гидрохлорида 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-(п-фторбензоилокси)пиперидина (7) с т.пл. 118-120⁰С, Rf 0,86 (Al₂O₃, элюент - бензол:диоксан - 4:1).

Найдено, %: С 69,54; Н 6,76 C₂₈H₂₉NO₃FCl.

Вычислено, %: С 69,7; Н 6,01.

Гидрохлорид 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидина (8). Смешивают растворы 1 г (0,003 моль) 1-пропил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]пиперидин-4-ола (4) с раствором 1,24 мл (0,01 моль) циклогексанкарбонилхлорида. Реакционную смесь нагревают в течение 48 ч при 55-60⁰С температуре на масляной бане. За ходом реакции следят по ТСХ. Реакционную смесь многократно промывают диэтиловым эфиром и выпавший осадок отфильтровывают, перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,04 г (71,72 % от теоретического) гидрохлорида 1-пропил-4-(3-нафтилоксипропин-1-ил)-4-циклогексанкарбонилоксипиперидина (8) с т.пл. 152-154⁰С, Rf 0,83 (Al₂O₃, элюент - бензол:диоксан - 4:1).

Найдено, %: С 72,06; Н 7,21 C₂₈H₃₆NO₃Cl.

Вычислено, %: С 71,55; Н 7,72.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

а) Изучение антимикробной активности соединения 5 подшифром А7 проводилось по отношению к штаммам грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамотрицательных штаммов *Escherichiacoli*, *Pseudomonasaeruginosa* и к дрожжевому грибку *Candidaalbicans* методом диффузии в агар (лунок). Препараты сравнения – гентамицин для бактерий и нистатин для дрожжевого грибка *Candidaalbicans*.

Культуры выращивали на жидкой среде pH $7,3 \pm 0,2$ при температуре от 30 до 35⁰С в течение 18-20 ч. Культуры разводили 1:1000 в стерильном 0,9%-ном растворе натрия хлорида изотоническом, вносили по 1 мл в чашки с соответствующими селективными, питательными средами для изучаемых тест-штаммов и засеивали по методу «сплошного газона». После подсушивания на поверхности агара формировали лунки размером 6,0 мм, в которые вносили раствор исследуемых образцов, гентамицина, нистатина. В контроле использовали этиловый спирт в эквивалентных количествах. Таким образом, исследуемые образцы испытывался в количестве 1 мкг, а препарат сравнения в количестве 1 мг. Посевы инкубировали при 37⁰С, учет растущих культур проводили через 24 ч.

Антимикробная активность образцов оценивалась по диаметру зон задержки роста тест-штаммов (мм). Диаметр зон задержки роста меньше 10 мм и сплошной рост в чашке оценивали как отсутствие антибактериальной активности, 10-15 мм – слабая активность, 15-20 мм – умеренно выраженная активность, свыше 20 мм – выраженная. Каждый образец испытывался в трех параллельных опытах. Статистическую обработку проводили методами параметрической статистики с вычислением средней арифметической и стандартной ошибки.

б) Соединения (7,8) подшифрами ПИП-39, ПИП-40 изучены на противомикробную активность в отношении музейных штаммов микроорганизмов, оценены действия данных препаратов *in vitro* в отношении *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Escherichiacoli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiellapneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candidaalbicans* ATCC 10231. Модель исследования включает в себя необходимый минимум тестов с различной степенью чувствительности *invitro* [15]. Схема исследования проводится в соответствии с действующими на территории Республики Казахстан методическими рекомендациями, утвержденными Государственным Фармакологическим комитетом Республики Казахстан [16].

Подготовка музейных культур к исследованию: реактивация, проверка жизнеспособности и контроль физиолого-биохимических свойств. Перед началом эксперимента микроорганизмы подверглись реактивации (оживлению) с последующим субкультивированием. Для определения жизнеспособности взятых в эксперимент микроорганизмов использовали метод Коха. Установлено, что все штаммы обладают хорошей жизнеспособностью, превышающей 10^{11} КОЕ/мл.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препаратов ПИП. Оценку минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении взятых в эксперимент микроорганизмов проводили по общепринятому методу двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона. Для приготовления базовых растворов ПИП-39, ПИП-40 в концентрации 4000 мкг/мл, навеску 0,2 г растворили в 50 мл 0,9 %-ного раствора хлорида натрия. Далее готовили двукратные серийные разведения

от 2000 до 2 мкг/мл (2000, 1000, 500, 250, 125, 63, 31, 16, 8, 4, 2 мкг/мл). В приготовленные разведения вносили свежеприготовленную суспензию микроорганизма в концентрации 10^6 КОЕ/мл. Контролем служила пробирка, содержащая питательную среду с тестируемым штаммом. Посевы инкубировали в термостате при 37°C в течение 18-24 ч. По истечении времени инкубации с каждого разведения произведен высеив на чашки Петри содержащие агар Мюллера-Хинтона. Чашки Петри с посевами инкубировали при температуре 37°C в течение 18-24 ч. МИК определяли по наименьшей концентрации ПИП-39, ПИП-40, которая подавляла видимый рост тестируемого микроорганизма.

В контрольном опыте наблюдался обильный рост тестируемых штаммов.

Таким образом, показано, что направленное введение 4-фторбензоильного фрагмента в структуру арилксипропинилпиперидинов привело к соединениям с противомикробной активностью, в то время как введение фрагментов малых циклов не влияет на проявление противомикробной активностью.

The work has been performed within the frames of the grant financing of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan No.AP05131065.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Фурин Г.Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения. – Новосибирск: Наука, 2001. – С. 295-299.
- [2] Filler R., Kobayashi Y. Biomedical aspects of fluorine chemistry. – Tokyo: Kodansha, 1982. – P. 246.
- [3] Фиалков Ю.А., Ягупольский Л.М. Лекарственные препараты, содержащие фтор // Физиол. актив. вещества. – 1982. – Вып. 14. – С. 3-22.
- [4] Ягупольский Л.М., Фадеичева А.Г., Матюшечева Г.И., Эндельман Е.С. Синтез фторированного аналога витамина В2 (рибофлавина) // Журн. общ. химии. – 1967. – Т. 37, № 12. – С. 2787-2788.
- [5] Granger B., Albu S. The Haloperidol Story // Annals of Clinical Psychiatry. – 2005. – Vol. 17, N 3. – P. 137-140.
- [6] Ягупольский Л.М. Ароматические и гетероциклические соединения с фторсодержащими заместителями. Киев: Наукова думка, 1988. – С. 275-280.
- [7] Choudhary N., Gupta U., Gupta O.D. Synthesis, characterization and anti-bacterial study of fluorine containing N-benzyl substituted piperidine and pyrrolidine derivatives // International Journal of ChemTech Research. – 2014. – Vol. 6. – P. 5687-5691.
- [8] Бажыкова К.Б., Пралиев К.Д., Поплавская И.А. Синтез и некоторые превращения 1-(2-этоксиэтил)-4-(3-арилоксипропин-1-ил)пиперидинов // Изв. МН-АН РК. Сер. хим. – 1998. – № 3. – С. 112-120.
- [9] Козловский В.И., Пралиев К.Д., Гончарук В.В., Заводник Л.Б., Ахметова Г.С., Исакова Т.К., Ю В.К. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения // Журнал Гродненского медицинского университета. Беларусь, 2014. № 3. С. 38-41.
- [10] 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 циклопропанкарбоновой кислоты – потенциальные ФАВ // Хим. журнал Казахстана. – 2012. – № 1. – С. 118-127.

[11] Kumar K. Ajar. Brief review on cyclopropane analogs: synthesis and their pharmacological applications // *Int. J. of Pharm. and Pharmac. Sc.* – 2012. – N 5(1). – P. 467-472.

[12] Шостаковский М.Ф., Власов В.М., Кузнецова Т.С., Сафронова Л.А. Новая область применения реакции А. Е. Фаворского // *Ж. орган. хим.* – 1966. – № 2. – С. 953-956.

[13] Азербайев И.Н., Ержанов К.Б., Садыков Т.С., Мусин М.А., Умарова З.Н. Взаимодействие бутоксипропаргиллов с карбонильными соединениями // *Изв. АН КазССР. Сер. хим.* – 1976. – № 1. – С. 30-33.

[14] Иокубайтите С.П., Коудис З.П., Мозолис В.В. Синтез и свойства ацетиленовых производных на основе феноксипропаргила // *Труды АН Лит. ССР. Сер. Б.* – 1980. – № 1. – С. 116-119.

[15] Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Минздрав РФ, «ИИА Ремедиум». М., 2000. – 679 с.

[16] Доклинические испытания лекарственных средств (Методические рекомендации). Фарм. государственный комитет РК. – Алматы, 1997. – 22 с.

REFERENCES

[1] Furin G.G. Ftorsoderzhashhie geterociklicheskie soedinenija. Novosibirsk: Nauka, 2001. P. 295-299

[2] Filler R., Kobayashi Y. Biomedical aspects of fluorine chemistry. Tokyo: Kodansha, 1982. P. 246.

[3] Fialkov Ju.A., Jagupol'skij L.M. Lekarstvennye preparaty, sodержashhie ftor // *Fiziol. aktiv. veshhestva.* 1982. Vyp. 14. P. 3-22.

[4] Jagupol'skij L.M., Fadeicheva A.G., Matjushecheva G.I., Jendel'man E.S. Sintez ftorirovannogo analoga vitamina B2 (riboflavina) // *Zhurn. obshh. himii.* 1967. Vol. 37, N 12. P. 2787-2788.

[5] Granger B., Albu S. The Haloperidol Story // *Annals of Clinical Psychiatry* 2005. Vol. 17, N 3. P. 137-140.

[6] Jagupol'skij L.M. Aromaticheskie i geterociklicheskie soedinenija s ftorsoderzhashhimi zamestitel'jami. Kiev: Naukova dumka, 1988. P. 275-280.

[7] Choudhary N., Gupta U., Gupta O.D. Synthesis, characterization and anti-bacterial study of fluorine containing N-benzyl substituted piperidine and pyrrolidine derivatives // *International Journal of ChemTech Research.* 2014. Vol. 6. P. 5687-5691.

[8] Bazhykova K.B., Praliev K.D., Poplavskaja I.A. Sintez i nekotorye prevrashhenija 1-(2-jetoksijetil)-4-(3-арилоксипропин-1-ил)пиперидинов // *Izv. MN-AN RK. Ser. him.* 1998. N 3. P. 112-120.

[9] Kozlovskij V.I., Praliev K.D., Goncharuk V.V., Zavodnik L.B., Ahmetova G.S., Iskakova T.K., Ju V.K. Anal'geticheskaja aktivnost' original'nyh veshhestv piperidinovogo rjada: jeksperimental'noe issledovanie na modeli termicheskogo razdrashhenija // *Zhurnal Grodnenskogo medicinskogo universiteta. Belarus',* 2014. N 3. P. 38-41.

[10] Ahmetova G.S., Sadyrbaeva F.M., Ju V.K., Praliev K.D., Zhilkibaev O.T., Pichhadze G.M., Nasyrova S.R., Imashova Sh.O., Amirkulova M.K. Piperidinsoderzhashhie proizvodnye ciklopropankarbonovoj kisloty – potencial'nye FAV // *Him. zhurnal Kazahstana,* 2012. N 1. P. 118-127.

[11] Kumar K. Ajar. Brief review on cyclopropane analogs: synthesis and their pharmacological applications // *Int. J. of Pharm. and Pharmac. Sc.* – 2012. – N 5(1). – P. 467-472.

[12] Shostakovskij M.F., Vlasov V.M., Kuznecova T.S., Safronova L.A. Novaja oblast' primenenija reakcii A. E. Favorskogo // *Zh. organ. him.* 1966. N 2. P. 953-956.

[13] Azerbaev I.N., Erzhanov K.B., Sadykov T.S., Musin M.A., Umarova Z.N. Vzaimodejstvie butoksiпропаргиллов с карбонильными соединениями // *Izv. AN KazSSR. Ser. him.* 1976. N 1. P. 30-33.

[14] Iokubajтите S.P., Koudis Z.P., Mozolis V.V. Sintez i svojstva acetilenovyh proizvodnyh na osnove fenoksiпропаргила // *Trudy AN Lit. SSR. Ser. B.* 1980. N 1. P. 116-119.

[15] Rukovodstvo po jeksperimental'nomu (doklinicheskomu) izucheniju novyh farmakologicheskikh veshhestv, Minzdrav RF, «ИИА Ремедиум». М., 2000. 679 p.

[16] Doklinicheskie ispytaniya lekarstvennyh sredstv (Metodicheskie rekomendacii). Farm. Gosudarstvennyj komitet RK. Almaty, 1997. 22 p.

Резюме

*Г. С. Ахметова, К. Д. Пірәлиев, А. М. Мақсатова, У. М. Датхаев,
М. Т. Омырзаков, Н. В. Коротецкая, Т. М. Сейлханов*

АРИЛОКСИПРОПАРГИЛПИПЕРИДИНДЕРДІҢ ОРЫНБАСҚАН ТУЫНДЫЛАРЫ
ҚАТАРЫНАН ИНФЕКЦИЯҒА ҚАРСЫ ПРЕПАРАТТАРДЫ ІЗДЕУ

1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-онды феноксипропаргилмен, 1-пропил-пиперидин-4-онды нафтилоксипропаргил мен Фаворский реакциясы жағдайында абсолютті бензолда бес есе артық мөлшерде ұнтақ техникалық КОН қатысында, пиперидон-4:арилоксипропаргил = 1:1,5 қатынасында конденсациялау арқылы сәйкесінше 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ол және 1-пропил-4-[3-(нафт-1-илокси)проп-1-ин-1-ил]пиперидин-4-ол алынды.

Үшіншілік феноксипропинилді және нафтилоксипропинилдіпиперидолдарды 4-фторбензоилхлорид, циклобутан-, циклогексанкарбонилхлоридтермен диоксанда ацилирлеу кезінде бөлме температурасында немесе қыздырғанда сәйкесінше күрделі эфирлердің гидрохлоридтері түзіледі. Синтезделген қосылыстардың құрылымы ЯМР және ИҚ спектроскопия арқылы дәлелденді.

Түйін сөздер: арилоксипропаргилпиперидиндер, 4-фторбензоилхлорид, циклобутан-, циклогексанарбонилхлоридтер, күрделі эфирлер, микробқа қарсы белсенділік.

Summary

*G. S. Akhmetova, K. D. Praliyev, A. M. Maksatova, U. M. Datkhayev,
M. T. Omyrzakov, N. V. Korotetskaya, O. T. Seilkhanov*

SEARCH FOR ANTI-INFECTIOUS DRUGS INTO A SERIES
OF SUBSTITUTED DERIVATIVES OF ARYLOXYPROPARGILPIPERIDINES

By condensation of 1- (2-phenylethyl) -piperidine-4-one with phenoxypropargyl, 1-propyl-piperidine-4-one with naphthyloxypropargyl under Favorsky reaction conditions in absolute benzene, in the presence of a fivefold excess of powdered technical KOH at a ratio of piperidone-4:arylpropargyl = 1:1,5 the corresponding 1- (2-phenylethyl-) -4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl) piperidine-4-ol and 1-propyl-4- [3- (naphth-1-yloxy) prop-1-yn-1-yl] piperidine-4-ol. Upon acylation of tertiary phenoxypropynyl and naphthyloxypropynyl-piperidols with 4-fluorobenzoyl chloride, cyclobutane, cyclohexanecarbonyl chlorides in dioxane at the room temperature or upon heating, the corresponding hydrochlorides of esters have been formed. The structure of the synthesized compounds has been confirmed by the NMR and X-rayspectroscopy data.

Key words: aryloxypropargylpiperidines, 4-fluorobenzoyl chloride, cyclobutane-, cyclohexanecarbonyl chlorides, esters, antimicrobial activity.