

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»

3 (63)

ИЮЛЬ – СЕНТЯБРЬ 2018 г.
ИЗДАЕТСЯ С ОКТЯБРЯ 2003 ГОДА
ВЫХОДИТ 4 РАЗА В ГОД

АЛМАТЫ
2018

УДК 547.447

Л. А. КАЮКОВА¹, К. Д. ПРАЛИЕВ¹, А. Б. МЫРЗАБЕК¹,
Б. Т. ТОКСАНБАЕВА², В. Л. БИСМИЛДА², Л. Т. ЧИНГИСОВА²,
А. Е. ГУЛЯЕВ³, З. Т. ШУЛЬГАУ³, Ш. Д. СЕРФАЗЫ³

¹АО «Институт химических наук им. А. Б. Бектурова», Алматы, Республика Казахстан,
²РГП «Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан» МЗ РК,
Алматы, Республика Казахстан,
³РГП «Национальный центр биотехнологии», Астана, Республика Казахстан

IN VITRO ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ И ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ О-ТОЗИЛАТОВ- β -АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМОВ И ХЛОРИДОВ 2-(ГЕТЕРОАМИНО)-1,5-ДИАЗАПИРО[4,5]ДЕКАН-1- ЕН-5-АММОНИУМОВ

Аннотация. Исходя из актуальности поиска более эффективных методов лечения туберкулеза и сахарного диабета II О-тозилаты- β -аминопропиоамидоксимов и хлориды 2-амино-4,5-дигидропиразолиламмониев, полученные с выходами 50–86%, были изучены на наличие *in vitro* противотуберкулезной и противодиабетической активности. В первом и втором ряду обнаружены соединения со средней активностью на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis* H37Rv с МБК 50 мкг/мл. МВК рифампицина составляет 1,0 мкг/мл на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis*. Противодиабетический скрининг выявил образцы с умеренной активностью (27–29%) в отношении фермента α -амилазы с эталонным препаратом акарбозой, проявляющей ингибирующую активность в отношении α -амилазы равную 51,6%.

Ключевые слова: О-тозилаты- β -аминопропиоамидоксимов, хлориды 2-амино-4,5-дигидропиразолиламмониев, *in vitro* противотуберкулезная и противодиабетическая активности.

Туберкулез является одной из основных проблем здравоохранения, ответственной за заболеваемость и смертность. Лечение лекарственно-чувствительного (ЛЧ) и многолекарственно-устойчивого (МЛУ) туберкулеза является длительным и дорогостоящим и имеет серьезные побочные эффекты, которые могут вызывать сопутствующую заболеваемость и даже смертность. Общая распространенность побочных эффектов при лечении ЛЧ туберкулеза препаратами первой линии оценивается в диапазоне от 8,0 до 85%. Возникновение побочных эффектов может зависеть от множества факторов и варьироваться от мягких желудочно-кишечных расстройств до серьезной гепатотоксичности, периферической нейропатии, кожных побочных эффектов и т.д. [1]. При лечении МЛУ туберкулеза отмечено более отягощенное проявление побочных эффектов. Один или несколько побочных эффектов наблюдались у 37,1% пациентов. Наиболее частыми были желудочно-кишечные (18,4%), психические расстройства (5,5%), артралгия (4,7%), гепатит (3,9%), периферическая невропатия (3,1%), гипотиреоз (2,3%), эпилептические припадки (2%), дерматологические эффекты (2%), ототоксичность (1,6%) и нефротоксичность (1,2%) [2].

В последнее время в мире наблюдается прогрессирующее увеличение заболеваемости диабетом. По оценкам ВОЗ общая распространенность диабета, составляющая в 2013 г. 382 млн чел., к 2035 г. должна возрасти до 592 млн [3]. Широко распространена классификация диабета на диабет типа I и типа II. Обе формы диабета могут приводить к многосистемным осложнениям микрососудистых конечных точек, включая ретинопатию, нефропатию и невропатию, а также ишемическую болезнь сердца, инсульт и заболевания периферических сосудов. Преждевременная заболеваемость, смертность, снижение ожидаемой продолжительности жизни, финансовые и другие издержки лечения диабета делают его важной проблемой здравоохранения. Диабет типа 2 составляет около 85–90% всех случаев [4, 5].

Таким образом, существует острая потребность в инновационном подходе к поиску новых противотуберкулезных и противодиабетических средств, более эффективных, менее токсичных, более экономически доступных.

В ряду производных β -аминопропиоамидоксимов нами обнаружен препарат (TBD-12), обладающий бифункциональной активностью – противотуберкулезной и противодиабетической, имеющий более высокую по сравнению с рифампицином *in vivo* активность при лечении экспериментального ЛЧ и МЛУ туберкулеза. Эффективность лечения с его помощью ЛЧ и МЛУ туберкулеза, соответственно, в 1,5 и 2,3 раза выше, чем у рифампицина; токсичность TBD-12 в 5 раз ниже токсичности рифампицина [6]. Кроме того, у TBD-12 установлена *in vivo* противодиабетическая активность, которая в 1,2 раза выше, чем у базового противодиабетического средства метформина при более низкой (в 6,1 раз) острой подкожной токсичности [7].

Объект данной статьи – потенциальные биологически активные О-тозилаты- β -аминопропиоамидоксимов и продукты воздействия на последние хлористого водорода – хлориды 2-амино-4,5-дигидроспиропиразолиламмониев [8, 9], биологические свойства которых не были изучены ранее.

Сульфогруппа является фармакофором, служащим основой сульфониламидных препаратов, широко используемых в терапии с 30-х годов как антибактериальные средства (стрептоцид, норсульфазол, сульфазин, сульфадимезин, этазол, сульфадиметоксин, фталазол) [10]. Известны О-сульфонил-амидоксимы с антиоксидантной и липидной пероксидантной активностью [11].

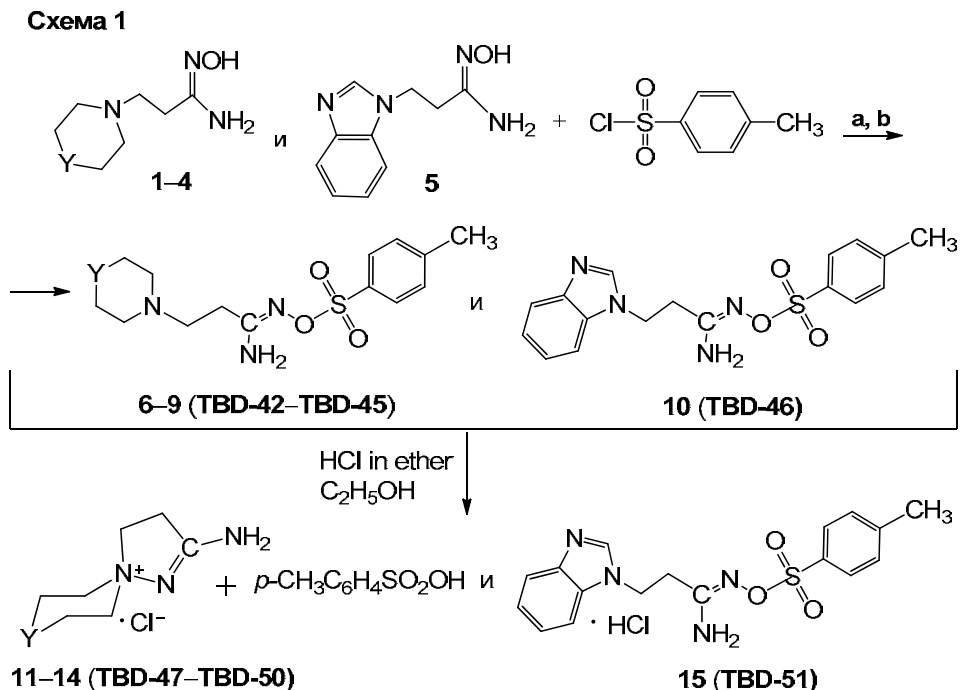
О-Тозилаты- β -аминопропиоамидоксимов (6–10, TBD-42–TBD-46) и продукты воздействия на них хлористого водорода – хлориды 2-(гетероамино)-1,5-дiazаспиро[4,5]декан-1-ен-5-аммониумы (11–14, TBD-47–TBD-51) наработаны для проверки их *in vitro* противотуберкулезных и противодиабетических свойств.

О-Тозилаты 6–10 с выходами 50–82% получены при взаимодействии β -аминопропиоамидоксимов (β -аминогруппа: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, бензимидазол-1-ил) с *p*-толуолсульфохлоридом в хлороформе или в смеси ацетона и хлороформа

при комнатной температуре в течение 2–24 ч в присутствии триэтиламина (таблица 1, схема 1).

Солевые производные *O*-тозилатов β-аминопропиоамидоксимов 11–14 с лучшей, чем исходные соединения растворимостью в воде, выделены при воздействии на соединения 6–10 хлористого водорода до pH 2 и добавлении эквивалентного объема абсолютированного диэтилового эфира к этанольному раствору взаимодействующих веществ. Для β-пиперидинового, β-морфолинового, β-тиоморфолинового, β-фенилпиперазинового производных (6–10) получены продукты перегруппировки исходных *O*-тозилатов β-аминопропиоамидоксимов до хлоридов 2-амино-4,5-дигидроспиропиразолиламмониев (11–14). *p*-Толуолсульфокислота выделяется при упаривании раствора, полученного от фильтрования спиропроизводных. Сохранение структуры и образование гидрохлорида 15 наблюдается для *O*-тозилата-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (таблица 1, схема 1).

Физико-химические данные соединений 6–15 представлены в таблице 1.



a: chloroform (for 1, 2, 4), Et₃N; **b:** ethanol:acetone (for 3, 5), Et₃N

Y = CH₂ (1, 6, 11), O (2, 7, 12), S (3, 8, 13), PhN (4, 9, 14)

Таблица 1 – Физико-химические характеристики
 О-тозилатов-β-аминопропиоамидоксимов (6–10) и
 хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диазаспиро[4,5]декан-1-ен-5-аммониев (11–15)

№ соед.	Выход, %	Время, ч	Т.пл., °С (р-тель при перекр)	R_f	М.в.	Найдено, % Вычислено, %			Брутто-формула
						С	Н	N	
6	59	2	180 (<i>i</i> -PrOH)	0,46	325,43	55,36 54,86	7,12 6,63	12,91 12,41	$C_{15}H_{25}N_3O_3S$
7	51	24	212 (<i>i</i> -PrOH)	0,45	327,40	51,36 50,86	6,47 5,99	12,83 12,51	$C_{14}H_{21}N_3O_4S$
8	60	24	264 (acetone: EtOH)	0,12	343,46	48,96 48,23	6,16 5,71	12,23 11,69	$C_{14}H_{21}N_3O_3S$
9	82	5	295 (<i>i</i> -PrOH)	0,68	402,51	51,36 50,86	6,47 5,97	12,83 11,99	$C_{20}H_{26}N_4O_3S$
10	50	24	210 (EtOH)	0,80	358,42	56,97 55,99	5,06 4,56	15,63 15,11	$C_{17}H_{18}N_4O_3SS$
11	60	–	> 270 (<i>i</i> -PrOH)	0,21	189,69	50,66 49,98	8,50 7,93	22,15 21,65	$C_8H_{16}ClN_3$
12	57	–	> 270 (<i>i</i> -PrOH)	0,11	191,66	43,87 43,35	7,36 6,83	21,92 21,23	$C_7H_{14}ClN_3O$
13	84	–	> 270 (<i>i</i> -PrOH)	0,08	207,72	40,48 39,89	6,79 6,15	20,23 19,73	$C_7H_{14}ClN_3S$
14	67	–	> 270 (<i>i</i> -PrOH)	0,31	266,77	58,53 57,87	7,18 6,78	21,00 20,43	$C_{13}H_{19}ClN_4$
15	86	–	130 (<i>i</i> -PrOH)	0,86	394,87	51,71 51,21	4,85 4,35	14,19 13,69	$C_{17}H_{19}ClN_4O_3S$

Образование гидрохлорида О-тозилата-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (15), очевидно, связано с термодинамической невыгодностью существования спиропиразолинового соединения на основе О-тозилата β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима.

Группа соединений 6–15 испытана на *in vitro* противотуберкулезную и противодиабетическую активности под шифрами, соответственно: TBD-42–TBD-51.

Исследования бактерицидной активности препаратов TBD-42–TBD-51 проведены на ЛЧ музейном штамме *M. tuberculosis* H37Rv, диком чувствительном штамме (I) и двух устойчивых диких штаммах *M. tuberculosis* [устойчивый к рифампицину (II) и МЛУ (III) – устойчивый к рифампицину и изониазиду] на жидкой среде Школьниковой. Результаты исследования представлены в таблице 2.

Из таблицы следует, что ряд соединений 6–14 (TBD-42–TBD-50) обладает бактерицидной активностью на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis* H37Rv и I со значением МБК в 50,0 мкг/мл; данная группа соединений не активна по отношению к штамму, устойчивому к рифампицину (II) и МЛУ штамму *M. tuberculosis* (III). Препарат TBD-51 не имеет бактерицидной активности по

Таблица 2 – Значения МБК (мкг/мл) О-тозилатов-β-аминопропиоамидоксимов (TBD-42–TBD-46), хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диазапиридо[4,5]декан-1-ен-5-аммониевых (TBD-47–TBD-50) и гидрохлорида О-тозилата-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (TBD-51) при *in vitro* анти-ТБ скрининге

Шифр		TBD-42	TBD-43	TBD-44	TBD-45	TBD-46	Рифампицин
№ соед.		6	7	8	9	10	
<i>In vitro</i> анти-ТБ, мкг/мл	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	50	50	50	50	50	1,0
	I	50	50	50	50	50	1,0
	II	>100	>100	>100	>100	>100	2,0
	III	>100	>100	>100	>100	>100	2,0

Шифр		TBD-47	TBD-48	TBD-49	TBD-50	TBD-51	Рифампицин
№ соед.		11	12	13	14	15	
<i>In vitro</i> анти-ТБ, мкг/мл	<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	50	50	50	50	>100	1,0
	I	50	50	50	50	>100	1,0
	II	>100	>100	>100	>100	>100	2,0
	III	>100	>100	>100	>100	>100	2,0

отношению к ЛЧ штаммам *M. tuberculosis* H37Rv и к I, а также к устойчивому к рифампицину (II) и МЛЮ штаммам *M. tuberculosis* (III). МБК рифампицина в этих условиях составляет 1,0 мкг/мл на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis* и 2,0 мкг/мл на ЛЮ и МЛЮ штаммах *M. tuberculosis*.

In vitro противодиабетический скрининг в отношении фермента α-амилазы выполнен для группы соединений 6–15, испытанных под шифрами TBD-42–TBD-51 (таблица 3).

Таблица 3 – Оценка *in vitro* противодиабетического действия О-тозилатов-β-аминопропиоамидоксимов (TBD-42–TBD-46), хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диазапиридо[4,5]декан-1-ен-5-аммониевых (TBD-47–TBD-50) и гидрохлорида О-тозилата-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (TBD-51) в отношении фермента α-амилазы (%)

Шифр		TBD-42	TBD-43	TBD-44	TBD-45	TBD-46	Акарбоза
№ соед.		6	7	8	9	10	
<i>In vitro</i> анти-D, %	α-амилазная активность	29,2±4,2	27,4±1,6	24,5±4,2	13,2±5,6	21,3±1,0	51,6±2,50

Шифр		TBD-47	TBD-48	TBD-49	TBD-50	TBD-51	Акарбоза
№ соед.		11	12	13	14	15	
<i>In vitro</i> анти-D, %	α-амилазная активность	28,3±2,6	22,2±1,2	14,4±4,0	23,6±1,0	22,0±1,4	51,6±2,50

Среди всех исследуемых образцов ингибиторную активность в отношении α -амилазы, превышающую 50%, ни один образец не проявил. Умеренной ингибиторной активностью (от 27 до 29%) обладают следующие соединения: TBD-42, TBD-43, TBD-47. Слабая ингибиторная активность (от 13 до 24%) обнаружена у следующих образцов: TBD-44– TBD-46, TBD-48–TBD-51. Препарат сравнения акарбоза проявил стандартную ингибиторную активность в отношении α -амилазы, составляющую 51,6%.

Можно заключить, что в изученных группах О-тозилатов- β -аминопропиоамидоксимов и хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диаза Spiro[4,5]декан-1-ен-5-аммониумов обнаружены препараты с умеренной противотуберкулезной активностью на ЛЧ штаммах *M. tuberculosis* (МИК 50 мкг/мл), содержащие β -аминогруппы: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, 4-фенилпиперазин-1-ил, бензимидазол-1-ил (за исключением бензимидазольного производного в ряду Spiroпроизводных); и с умеренной противодиабетической активностью (от 27 до 29%) в первом ряду, содержащие β -аминогруппы: пиперидин-1-ил, морфолин-1-ил и во втором ряду – пиперидин-1-ил.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Экспериментальная химическая часть. ИК-спектры сняты на приборе NICOLET 5700 FT-IR в таблетках KBr. Спектры ЯМР (^1H и ^{13}C) зарегистрированы в DMSO-d_6 на спектрометре Avance III 500 МГц (11,74 Tesla) с рабочей частотой для ядер ^1H – 500 МГц и для ядер ^{13}C – 126 МГц с внутренним стандартом гексаметилдисиланом (ГМДС; δ 0,05 м.д.); измерения были проведены при температуре 25°C.

Контроль за ходом реакции осуществлялся с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (ЗАО Сорбполимер) с нанесенным сорбентом – слоем силикагеля СТХ-1А, зернением 5–17 мкм, УФ индикатором УФ-254 с использованием в качестве элюента смеси растворителей этанола:бензол – 3:1 с добавкой концентрированного аммиака. Растворители, используемые при синтезе, перекристаллизации соединений и как элюенты для ТСХ (EtOH, *i*-PrOH, ацетон, хлороформ, диэтиловый эфир) приготовлены по стандартным методикам. Синтезы соединений 6–15 описаны в работах [8, 9].

Взаимодействие β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (1) и пара-толуолсульфохлорида. К раствору 0,3 г (0,0017 моль) β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (1), в 20 мл хлороформа, добавлено 0,17 г (0,0017 моль) триэтиламина. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C и при перемешивании прикапывали 0,32 г (0,0017 моль) пара-толуолсульфохлорида в 2 мл хлороформа. Затем реакционной смеси позволяли дойти до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч до окончания реакции. Контроль за ходом реакции проводили с помощью ТСХ. Обработку реакционной смеси выполнили после исчезновения пятен исходных соединений. Осадок О-тозилата- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (6)

отфильтровали и перекристаллизовали из *i*-PrOH. Вес очищенного продукта 6 составляет 0,34 г (59%); т. пл. 180 °С, R_f 0,46.

Синтез соединений 7–10 проводили аналогично; их физико-химические данные представлены в таблице 9.

Взаимодействие О-тозилата-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (6) с эфирным раствором HCl. В 2 мл абсолютного этанола растворили 0,2 г (0,0006 ммоль) О-тозилата-β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (6); затем до pH 2 добавили эфирный раствор HCl. Для выделения продукта к этанольному раствору взаимодействующих веществ добавили эквивалентный объем абсолютного диэтилового эфира и потирали стеклянной палочкой о стенки колбы. Осадок хлорида 2-пиперидинспиропиразолиаммония 11 отфильтровали и перекристаллизовали из *i*-PrOH. Вес очищенного продукта 11 составляет 0,07 г (60%); т. пл. > 270 °С, R_f 0,21.

Получение остальных хлоридов 2-аминоспиропиразолиаммониев (12–14) и гидрохлорида О-тозилата-β-(бензимиазол-1-ил)пропиоамидоксима (15) выполнено аналогично; физико-химические данные соединений 11–15 приведены в таблице 1.

Экспериментальная биологическая часть. Определение in vitro противотуберкулезного действия О-тозилатов-β-аминопропиоамидоксимов и хлоридов 2-(гетероамино)-1,5-диазаспиро[4,5]декан-1-ен-5-аммониев (6–15). В референс-лаборатории РГП на ПХВ «Национальный научный центр фтизиопульмонологии РК» МЗ РК проведены исследования бактерицидной активности препаратов TBD-42–TBD-51 на ЛЧ музейным штамме *M. tuberculosis* H37Rv, диком чувствительном штамме (I) и двух устойчивых диких штаммах *M. tuberculosis* [устойчивый к рифампицину (II) и МЛУ (III) – устойчивый к рифампицину и изониазиду] на жидкой среде Школьниковой. Бактерицидная активность рифампицина SV (МПК) на чувствительных штаммах *M. tuberculosis* и I равна 1 мкг/мл, а на устойчивых диких штаммах *M. tuberculosis* II и III – 2 мкг/мл.

Общая методика определения in vitro бактерицидной противотуберкулезной активности на жидкой среде Школьниковой. Культуру микробактерий, выращенную на плотной яичной среде в стерильных условиях (14–21 день), снимали с косяка одноразовой петлей и суспендировали в 0,9% растворе NaCl (физиологический раствор). Далее крупным частицам культуры дали осесть, выдерживая пробирку 20 мин при комнатной температуре. Взвесь бактерий отбирали пипеткой и переносили в другую пробирку, чтобы довести до необходимой оптической плотности. Необходимая оптическая плотность или мутность, соответствующая стандарту 5, достигалась добавлением в пробирку физиологического раствора. В 1 мл суспензии, соответствующей 5 стандарту оптической плотности, содержится 500 млн. микробных тел (5×10^8 микробных тел). Суспензию микробактерий туберкулеза засеивали в жидкую среду из расчета 0,2 мл на 2 мл среды. Исходный раствор испытуемого соединения готовили с использованием диметилсульфоксида (ДМСО).

Навеску веществ растворяли в минимальном объеме растворителя и после этого разводили физиологическим раствором до нужной концентрации. Например, к навеске 10 мг вещества добавляли 1 мл ДМСО, встряхивали. После этого полученный раствор или гомогенную взвесь доводили физиологическим раствором до необходимой концентрации.

При применении высоких концентраций растворителей необходимо контролировать эффект воздействия этих веществ на рост микобактерий. При изучении бактерицидной активности испытуемых веществ исследовали широкий спектр концентраций. Расчет концентраций для изучения бактерицидной активности испытуемых веществ на жидкой среде Школьниковой: *I разведение*: 10 мг вещества + 10 мл жидкости (дистиллированная вода, этиловый спирт, физиологический раствор, ДМСО), что соответствует концентрации 1000 мкг/мл; *II разведение*: 1 мл от разведения I + 9 мл среды Школьниковой, что составляет общий объем в 10 мл с концентрацией 100 мкг/мл. Исследование противотуберкулезной бактерицидной активности препаратов проводили для концентраций от 100 до 0,01 мкг/мл.

В каждую опытную и контрольную пробирки (питательная среда без препарата) вносили по 0,1 мл взвеси микобактерий туберкулеза в 0,2 мл физиологического раствора. Пробирки инкубировались при 37 °С в течение 10 суток. Через 10 дней инкубации на жидкой среде осадки отмывались физиологическим раствором и засеивались на плотную среду Левенштейна-Йенсена. Учет роста культур проводился дважды – через 1 и через 2,5 мес. Опыт проводился дважды.

Результаты определения *in vitro* противотуберкулезной активности соединений 6–15, испытанных под шифрами TBD-42–TBD-51, представлены в таблице 2.

Определение in vitro противодиабетического действия. В лаборатории токсикологии и фармакологии РГП на ПХВ «Национальный центр биотехнологии КН МОН РК» выполнен *in vitro* противодиабетический скрининг группы соединений 6–15, испытанных под шифрами TBD-42–TBD-51. Исследование степени ингибирования α -амилазной активности выполняли по стандартному методу [12]. В каждую лунку 96-луночного планшета добавляли реакционную смесь, содержащую 50 мкл фосфатного буфера (100 мМ, pH=6,8, Sigma-Aldrich), 10 мкл α -амилазы (2 ЕД/мл, Sigma-Aldrich) и 20 мкл соединений в концентрации 1,0 мг/мл, которую затем инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. После этого добавляли 100 мкл DNS (Dinitrosalicylic acid solution) окрашивающего реагента и кипятили в течение 10 мин. Оптическую плотность полученной смеси измеряли при 540 нм на планшетом спектрофотометре. В качестве препарата сравнения использовали акарбозу в концентрации 1,0 мг/мл (позитивный контроль). Параллельно ставили негативный контроль (фосфатный буфер) без добавления испытуемых соединений. Все пробы исследовали в триплетах. Ингибиторную активность выражали в процентах (%) по степени ингибирования α -амилазы в сравнении с негативным контролем.

Благодарность. Авторы выражают признательность КН МОН РК за финансовую поддержку по гранту № 1308/ГФ4.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N., Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis // *Clinical epidemiology and global health*. – 2015. – Vol. 3. – P. 80-90.
- [2] Yang T.W., Park H.O., Jang H.N., Yang J.H., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Lee C.E., Kim J.W., Kang D.H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96, Issue 28. – e7482.
- [3] Forouhi N.G. and Wareham N.J. Epidemiology of diabetes // *Medicine (Abingdon)*. – 2014. – Vol. 42, N 12. – P. 698-702.
- [4] Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. P. 1371-1435. ISBN 978-1-4377-0324-5.
- [5] Australian Indigenous HealthInfoNet, Chronic conditions: Diabetes. Accessed 31 August 2016.
- [6] Заключительный отчет по проекту КН МОН РК «Производные β-аминопропиоамидоксимов как новые, нетоксичные и активные туберкулостатики», 2003 г. – Инв. номер № 0203 РК 00809. – С. 57-62.
- [7] Патент РК № 32421. Применение гидрохлорида *О-пара*-толуоил-β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима в качестве противодиабетического средства / Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Гуляев А.Е., Шульгау З.Т., Сергазы Ш.Д., Нургожин Т.С.; опубл. 16.10.2017, Бюл. №10.
- [8] Байтурсынова Г.П., Каюкова Л.А., Героникаки А., Пралиев К.Д., Кенесбекова А.К. Синтез *о-пара*-толуолсульфонил-β-аминопропиоамидоксимов // *Химический журнал Казахстана*. – 2016. – № 4. – С. 114-122.
- [9] Каюкова Л.А., Байтурсынова Г.П., Героникаки А., Пралиев К.Д., Акатан К., Шаймордан Е., Кайнарбаева Ж.Н. Гозилаты β-аминопропиоамидоксимов в условиях отщепления уходящей группы // *Химический журнал Казахстана*. – 2016. – № 4. – С. 328-335.
- [10] Машковский Д.М. Лекарственные средств. 14-е издание. – М.: Новая волна, 2002. – Т. 2. – С. 273-288.
- [11] Doulou I., Kontogiorgis C., Koumbis A.E., Evgenidou E., Hadjipavlou-Litina D., Fylaktakidou C. Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonyl-amidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2014. – № 80. – P. 145-153.
- [12] Bernfeld P. // In: *Methods in Enzymology*, Colowick S. P. and Kaplan N. O. (eds.). New-York: Academic Press, 1955. – P. 149-158.

REFERENCES

- [1] Singh A., Prasad R., Balasubramanian V., Gupta N., Gupta P. Prevalence of adverse drug reaction with first-line drugs among patients treated for pulmonary tuberculosis // *Clinical epidemiology and global health*. 2015. Vol. 3. P. 80-90.
- [2] Yang T.W., Park H.O., Jang H.N., Yang J.H., Kim S.H., Moon S.H., Byun J.H., Lee C.E., Kim J.W., Kang D.H. Side effects associated with the treatment of multidrug-resistant tuberculosis at a tuberculosis referral hospital in South Korea: A retrospective study // *Medicine*. 2017. Vol. 96, Issue 28. e7482.
- [3] Forouhi N.G. and Wareham N.J. Epidemiology of diabetes // *Medicine (Abingdon)*. 2014. Vol. 42, N 12. P. 698-702.
- [4] Williams textbook of endocrinology (12th ed.). Philadelphia: Elsevier/Saunders. P. 1371-1435. ISBN 978-1-4377-0324-5.

[5] Australian Indigenous HealthInfoNet, Chronic conditions: Diabetes. Accessed 31 August 2016.

[6] Zaklyuchitel'nyy otchet po proektu KN MON RK «Proizvodnye β -aminopropioamidoksimov kak novye, netoksichnye i aktivnye tuberkulostatiki», 2003 g. Inv. nomer № 0203 RK 00809. P. 57-62.

[7] Patent RK № 32421. Primenenie gidrohlorida O-para-toluoil- β -(morfolin-1-il)propioamidoksimu v kachestve protivodiabeticheskogo sredstva / Kayukova L.A., Praliev K.D., Dyusembaeva G.T., Gulyaev A.E., Shul'gau Z.T., Sergazy Sh.D., Nurgozhin T.S.; opubl. 16.10.2017, Byul. №10.

[8] Baytursynova G.P., Kayukova L.A., Geronikaki A., Praliev K.D., Kenesbekova A.K. Sintez O-para-toluolsul'fonil- β -aminopropioamidoksimov // Himicheskiy zhurnal Kazahstana. 2016. N 4. P. 114-122.

[9] Kayukova L.A., Baytursynova G.P., Geronikaki A., Praliev K.D., Akatan K., Shaymordan E., Kaynarbaeva Zh.N. Tozilaty β -aminopropioamidoksimov v usloviyah otshepleniya uho-dyaschey gruppy // Himicheskiy zhurnal Kazahstana. 2016. N 4. P. 328-335.

[10] Mashkovskiy D.M. Lekarstvennye sredstv. 14-e izdanie. M.: Novaya volna, 2002. Vol. 2. P. 273-288.

[11] Doulou I., Kontogiorgis C., Koumbis A.E., Evgenidou E., Hadjipavlou-Litina D., Fylaktakidou C. Synthesis of stable aromatic and heteroaromatic sulfonyl-amidoximes and evaluation of their antioxidant and lipid peroxidation activity // European Journal of Medicinal Chemistry. 2014. N 80. P. 145-153.

[12] Bernfeld P. // in: Methods in Enzymology, Colowick S. P. and Kaplan N. O. (eds.). New-York: Academic Press, 1955. P. 149-158.

Резюме

Л. А. Каюкова, Қ. Ж. Пірәлиев, А. Б. Мырзабек,
Б.Т. Токсанбаева, В. Л. Бісмілда, Л. Т. Чингісова,
А. Е. Гуляев, З. Т. Шульгау, Ш. Д. Сергазы

О-ТОЗИЛАТ- β -АМИНОПРОПИОАМИДОКСИМ ЖӘНЕ 2-(ГЕТЕРОАМИН)-1,5-ДИАЗАСПИРО[4,5]ДЕКАН-1-ЕН-5-АММОНИУМ ХЛОРИДТЕРІНІҢ *IN VITRO* ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ЖӘНЕ ДИАБЕТКЕ ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

О-Тозилат- β -аминопропиоамидоксим және 2-амино-4,5-дигидропиразол-лиламмоний хлоридтері *in vitro* туберкулезге қарсы және диабетке қарсы белсенділікті зерттеуге арналған. Туберкулезге қарсы орташа белсенділігі бар ДТ штамды *M. tuberculosis* (МБК 50 мкг/мл) препараттары қосылыстардың екі тобында анықталды, құрамында β -амин топтары бар: пиперидин-1, морфолин-1, тиоморфолин-1, 4-фенилпиперазин-1, бензимидазол-1 (спиро туындыларының сериясындағы бензимидазол туындысын қоспағанда) және бірінші қатарда қалыпты диабетке қарсы α -амилаза белсенділігі бар (27%-дан 29%-ға дейін), құрамында β -амин топтары бар: пиперидин-1, морфолин-1 және екінші қатарда – пиперидин-1.

Түйін сөздер: О-тозилат- β -аминопропиоамидоксимдер, 2-амино-4,5-дигидропиразоллиламмоний хлоридтері, *in vitro* туберкулезге қарсы және диабетке қарсы белсенділік.

Summary

L. A. Kayukova, K. D. Praliev, A. B. Myrzabek,
B.T. Toksanbaeva, V. L. Bismilda, L. T. Chingisova,
A. E. Gulyaev, Z. T. Shul'gau, Sh. D. Sergazy

IN VITRO ANTI-TUBERCULOSIS AND ANTI-DIABETIC ACTIVITY OF O-TOSYLATES- β -AMINOPROPIOAMIDOXIMES AND CHLORIDES OF 2-(HETEROAMINO)-1,5-DIAZOSPIRO[4,5]DECANE-1-EN-5-AMMONIUMS

O-Tosylates- β -aminopropioamidoximes and chlorides of 2-amino-4,5-dihydrospiro-pyrazolylammoniums have been studied *in vitro* for anti-tuberculosis and anti-diabetic activity. In two groups of compounds containing β -amino groups: piperidin-1-yl, morpholin-1-yl, thiomorpholin-1-yl, 4-phenylpiperazine-1-yl, benzimidazol-1-yl (with the exception of the benzimidazole derivative in the spiro derivative series), drugs with an average anti-tuberculosis activity were detected on the DS strains of *M. tuberculosis* (MBC 50 $\mu\text{g/ml}$) and with moderate anti-diabetic α -amylase activity (27% to 29%) in the first row, containing β -amino groups: piperidin-1-yl, morpholin-1-yl and in the second row – piperidin-1-yl.

Key words: O-tosylates- β -aminopropioamidoximes, chlorides of 2-amino-4,5-dihydrospiro-pyrazolylammoniums, *in vitro* anti-tuberculosis and anti-diabetic activity.