

ANALGESIC ACTIVITY OF COMPLEX OF O-BENZOYLOXIME OF 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONAN-9-ONE WITH β -CYCLODEXTRIN

N.A. Togyzbaeva¹, N.S. Sikhanova¹, A.B. Kaldybayeva^{2,3}, A.E. Malmakova^{2*}

¹Korkyt ata Kyzylorda University, Kyzylorda, Kazakhstan

²A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

³Al-Farabi Kazakh National University, Almaty, Kazakhstan

*E-mail: malmakova@mail.ru

Abstract. *Introduction.* Pain syndrome is the most common phenomenon in medical practice. Despite the variety of drugs availability, the search for new highly effective analgesics for pain management remains the most important goal. *The purpose of the work:* directed synthesis of potential biological active diazabicyclononanone series compounds based on 1-(2-ethoxyethyl)piperidin-4-one, modifying the structure of diazabicyclononanone with various pharmacophore functional groups and determining their biological properties. *Results and discussions:* 3-(2-Ethoxyethyl)-7-cyclopropanemethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one have been synthesized by Mannich reaction of 1-(2-ethoxyethyl)piperidin-4-one with the primary amine 3-cyclopropylmethylamine and paraform in glacial acetic acid and methanol. In order to obtain a compound with pharmacological activity 3,7-diazabicyclononanone have been obtained out by the Huang-Minlon reduction reaction, and as a result, 3-(2-ethoxyethyl)-7-cyclopropanemethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane was isolated with a yield of 74.2 %. Oxymylation of 3,7-diazabicyclononanone was carried out by heating in the presence of pyridine and hydroxylamine hydrochloride in ethyl alcohol for 20-25 h. Synthesised oxime after heating with benzoyl chloride in the presence of absolute benzene for 6-7 h led to *O*-benzoyloxime. Encapsulation of *O*-benzoyloxime was resolved using β -cyclodextrin. As a result, an amorphous powder complex was obtained. Structure and composition of newly synthesized 3-(2-ethoxyethyl)-7-cyclopropanemethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, bispidine, oxime and *O*-benzoyloxime clarified with the help of methods as IR, ¹³C and ¹H NMR spectroscopy and elemental analysis. *Conclusion:* Biological activity of complex of *O*-benzoyloxime of 3-(2-ethoxyethyl)-7-cyclopropylmethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one with β -cyclodextrin with laboratory code NA-332 has been studied at the Institute of General Genetics and Cytology. As a result of biological screening, it was found that the complex of *O*-benzoyloxime of 3-(2-ethoxyethyl)-7-cyclopropylmethyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one with β -cyclodextrin shows higher analgesic activity than tramal and has complete analgesia. The results of studies determine the acute toxicity of HA-332 lower than tramal.

Keywords: 3,7-substituted 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, bispidine, oxime, *O*-benzoyloxime, β -cyclodextrin, complex, analgesic activity.

Citation: Togyzbaeva N.A., Sikhanova N.S., Kaldybayeva A.B., Malmakova A.E. Analgesic activity of complex of *O*-benzoyloxime of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one with β -cyclodextrin. *Chem. J. Kaz.*, 2023, 4(84), 5-17. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2023-4.2710-1185.35>

<i>Togyzbaeva Nurila Abylkairkyzy</i>	<i>Korkyt ata Kyzylorda University, senior lecturer, candidate of Chemical Sciences, e-mail: nurila2009@mail.ru</i>
<i>Sikhanova Nurgul Sagindikovna</i>	<i>Korkyt ata Kyzylorda University, senior lecturer, PhD, e-mail: muhtasar_08@mail.ru</i>
<i>Kaldybayeva Altnay Bekbolkyzy</i>	<i>A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, scientific researcher, Al-Farabi Kazakh National University, senior lecturer, PhD, e-mail: altin_28.94@mail.ru</i>
<i>Malmakova Aigul Erbosynovna</i>	<i>A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, leading researcher, PhD, e-mail: malmakova@mail.ru</i>

3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОН О-БЕНЗОИЛОКСИМИ β-ЦИКЛОДЕКСТРИНМЕН КОМПЛЕКСІНІҢ АНАЛЬГЕТИКАЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІ

Н.Ә.Тогызбаева¹, Н.С. Сиханова¹, А.Б.Қалдыбаева^{2,3}, А.Е.Малмакова^{2}*

¹*Қорқыт Ата атындағы Қызылорда Университеті, Қызылорда, Қазақстан*

²*Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан*

³*әл-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Алматы, Қазақстан*

**E-mail: malmakova@mail.ru*

Түйіндеме. *Кіріспе.* Ауырсыну синдромы - медицина тәжірибесінде ең көп кездесетін құбылыс. Дәрілік заттардың әр алуандығына карамастан ауырсынуды емдеу үшін жана жоғарғы әсерлі ауырсынуды басатын препараттар іздеу басты мақсаттардың (бірі болып қала береді). *Жұмыстың мақсаты:* 1-(2-Этоксизтил)пиперидин-4-он негізінде потенциалды биологиялық белсенді диазабициклононанон қатары қосылыстарының бағытты синтезін диазабициклононанон құрылымына түрлі фармакофорлы функционалды топтарды енгізу арқылы модифицирлеу және биологиялық қасиетін анықтау. *Нәтижелер мен талқылаулар:* Манних реакциясы бойынша 1-(2-этоксизтил)пиперидин-4-оннан біріншілік амин 3-циклопропилметиламин және параформмен мұзды сірке қышқылы мен метанолды ортада 3-(2-этоксизтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он синтезделінді. Фармакологиялық белсенділікке не қосылыс алу мақсатында Хуан-Минлон бойынша 3,7-диазабициклононанонды тотықсыздандыру реакциясы жүргізіліп, нәтижесінде 3-(2-этоксизтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан 74.2 % шығыммен бөлініп алынды. 3,7-Диазабициклононанонды оксимилірлеу этил спирті ортасында пиридин мен гидроксилламиннің гидрохлориді қатысында 20-25 сағ қыздыру арқылы жүргізілді. Алынған оксимді абсолютті бензол қатысында хлорлы бензоилмен 6-7 сағ қыздырғанда, О-бензоилоксим түзілді. О-Бензоилоксимді капсулирлеу β-циклодекстрин көмегімен шешілді. Нәтижесінде аморфты ұнтақ түрдегі комплекс алынды. Жаңа синтезделінген 3-(2-этоксизтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, биспидин, оксим мен О-бензоилоксим құрылысы мен құрамы ИК, ¹³С пен ¹Н ЯМР спектроскопия және элементтік сараптама әдістері көмегімен нақтыланды. *Қорытынды:* 3-(2-Этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі β-циклодекстринмен комплексі НА-332 зертханалық белгісімен Жалпы генетика және цитология институтында биологиялық белсенділігі зерттелді. Биологиялық скрининг нәтижесінде 3-(2-этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі β-циклодекстрин комплексі трамалға қарағанда жоғары анальгетикалық белсенділік көрсетіп, толық анальгезияға ие болатындығы анықталды. Зерттеулер нәтижелері НА-332 уыттылығының трамалдікінен екі есе төмен екенін көрсетті.

Түйін сөздер: 3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, биспидин, оксим, О-бензоилоксим, β-циклодекстрин, комплекс, анальгетикалық белсенділік.

<i>Тогызбаева Нұриала Әбілқайырқызы</i>	<i>Аға оқытушы, химия ғылымдарының кандидаты</i>
<i>Сиханова Нұрғұл Сағындыққызы</i>	<i>Аға оқытушы, PhD</i>
<i>Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы</i>	<i>Ғылыми қызметкер, аға оқытушы, PhD</i>
<i>Малмакова Айгүл Ербосыңқызы</i>	<i>Жетекші ғылыми қызметкер, PhD</i>

1. Кіріспе

Қазіргі таңда адамазат қолжеткізген ғылым, медицина және техника салаларындағы жетістіктеріне қарамастан, созылмалы ауырсыну синдромымен күрес әлі де аяқталмаған. Медицинада қолданылып жүрген анальгетиктердің жанама әсерлерін айтпағанда, нарықтағы шетелдік анальгетиктер бағасы бойынша экономикалық тиімсіздігі жаңа жоғары эффективті әрі денсаулыққа қауіпсіз анальгетик препараттарды іздеу маңыздылығын нақтылайды [1-3].

Көп жылдар ҚР ҰҒА академигі, мемлекеттік сыйлықтарының лауреаты Қ.Ж. Пірәлиевтің жетекшілігімен «Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында фармакологиялық әсер ету спектрі кең пиперидин негізіндегі бицикл туындылары синтезделініп, олардың биологиялық мүмкіндік қырларына зерттеу мақсатты түрде жүзеге асырылды. Алынған заттардың химиялық құрылысы мен олардың реакциялық қабілеттілігі, спектрлік қасиеттері, биологиялық белсенділігі арасындағы байланыс туралы мәнді тұжырым жасауға болатын жаңа ғылыми мәліметтер қоры жинақталып, биологиялық сынақтар N,N-диорынбасқан-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонандардың анальгетикалық, иммунды ынталандырғыш, жергілікті анестизирлеуші қасиетке ие екендігін айқындады [4-7].

1-(2-Этоксизтил)-4-оксипиперидиннің (просидол кетоны) жоғары синтетикалық потенциалы мен нарықта қолжетімділігі осы кетонның моноциклді және бициклді қатардағы фармакологиялық белсенді қосылыстардың мақсатты синтоны ретінде қолданылуына негіз болды. Азот атомдарының біреуі арилалкил немесе азагетероциклалкилдік топтарды орынбасушылар ретінде енгізу арқылы қосымша фармакофорлық топтармен биспидиндер құрылымын модифицерлеу кең спектрлі фармакологиялық әсерлері бар жаңа қосылыстардың синтезделінуіне алып келетінін ескеріп, циклопропилметил тобын 1-(2-этоксизтил)-4-оксипиперидинмен конденсациялау жүзеге асырылды.

2. Тәжірибелік бөлім

Реакцияның жүру барысы мен қосылыстардың жекелігі жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ) әдісімен белсенділігі үшінші дәрежелі алюминий оксидін қолданып, йод буында айқындау арқылы бақыланды. Қосылыстар ИҚ спектрі «Nicolet 5700 FT-IR» спектрометрінде KBr таблеткасында және жұқа қабатты пленкада жазылды. ЯМР ^{13}C және ^1H спектрінде зерттелетін қосылыстар CDCl_3 еріткішін қолданып, «Varian» фирмасының «Mercury-

300» ЯМР спектрометрінде (300 және 100 МГц) жазылды. Ішкі стандарт - ТМС. 3-Циклопропилметиламин Aldrich компаниясынан сатып алынды. О₂ және/немесе Н₂О сезімтал реакциялар алдын ала құрғатылып тазартылған еріткіштермен инертті газ атмосферасында орындалды.

3-(2-Этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2). Механикалық араластырғыш, кері салқындатқыш және тамызғышпен жабдықталған үш мойынды колбаға 15 г (0.1695 моль) 3-циклопропанметиламин, 10 г (0.339 моль) параформальдегид, 10 мл сірке қышқылы мен 7 мл концентрленген тұз қышқылы орналастырылған соң, 22 мл деоксигенизирленген метанол құйылып, 15 мин инертті газ атмосферасында араластырылды. 29 г (0.1695 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-кетопиперидин (1) 10 мл сірке қышқылында ерітіліп, тамшылатып қосылды. 65-70 °С қыздырылды. 10 сағ кейін параформальдегидтің екінші эквивалентін салып, сол температурада 12 сағ араластырылды. Реакция аяқталған соң, реакциялық қоспа 30 мл сумен сұйылтылып, диэтил эфирімен (4x20 мл) экстракцияланды. Одан кейін сулы қабаты рН 12 дейін сілтілендіріліп, хлороформмен (5x20 мл) экстракцияланды. Органикалық қабат MgSO₄ қатысында кептірілді. Алынған өнім вакуумда айдалды. Қайн. темп. 168-173 °С (1-2 мм сын.бағ.), R_f 0.41 (Al₂O₃ бензол:изопропанол, 6:1), n_D²⁰ 1.5029 23.8 г (теориялық шығымнан 64.1 %) нонан-9-он (2) алынды.

Табылғаны, % : С 67.89; Н 9.68. C₁₅H₂₆N₂O₂.

Есептелгені, % : С 67.92; Н 9.66.

ІҚ спектр, ν, см⁻¹(KBr): 1740 (C=O); 1112 (C-O-C).

ЯМР Н¹ спектр (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 2.56 (2H, м, 1,5H_c); 2.80 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=6.0, 6,8H_a); 3.06 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=3.0, 6,8H_c); 2.91 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=6.0, 2,4H_a); 3.01 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=3.0, 2,4H_c); 2.62 (2H, т, J=6.0, 10CH₂); 3.52 (2H, т, J=6.0, 11CH₂); 3.47 (2H, кв, J=6.0, 12CH₂); 1.18 (3H, т, J=6.6, 13CH₂); 2.55 (2H, м, 14CH₂); 2.47 (1H, м, 15CH₂); 2.46 (2H, т, J=4.5, 16CH₂); 3.69 (2H, т, J=4.5, 17CH₂).

ЯМР C¹³ спектр (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 46.8 (C_{1,5}); 58.8 (C_{2,4}); 58.3 (C_{6,8}); 215.1 (C₉); 56.1 (C₁₀); 68.5 (C₁₁); 66.3 (C₁₂); 15.2 (C₁₃); 61.8 (C₁₄); 8.6 (C₁₅); 3.8 (C₁₆).

3-(2-Этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (3). Механикалық араластырғышпен және кері салқындатқышпен жабдықталған үш мойынды колбаға 2 г (0.012 моль) 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2), 2.88 г (0.09 моль) гидразин гидрат (99 % ерітінді) және 30 мл триэтиленгликоль құйылды. 60 °С араластыра отырып, 3.74 г КОН қосылды. Одан соң реакциялық қоспа 150 °С температурада қыздырылды. 3 сағ соң, су мен гидразин гидрат су сорғысынмен айдалды. Реакциялық қоспа бөлме температурасына дейін салқындатылып, 20 мл су қосылған соң, диэтил эфирімен экстракцияланды. Экстракт MgSO₄ үстінде кептірілді. Алынған өнім вакуумда айдалды. n_D²⁰ 1.4811, R_f 0.50 (бензол:изопропанол 6:1) 2 г (теориялық шығымнан 74.2 %) нонан (3) алынды.

Табылғаны, % : С 70.85; Н 11.23. C₁₅H₂₈N₂O.

Есептелгені, % : С 71.42; Н 11.11.

ЯМР ¹H спектр (300 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 1.90 (2H, м, J=15, 1,5H_e); 2.21 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=3.9, 6,8H_a); 2.80 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=1.8, 6,8H_e); 2.31 (2H, дд, ²J=10.8, ³J=3.9, 2,4H_a); 2.90 (2H, дд, ²J=10.8; ³J=1.8, 2,4H_e); 1.47 (2H, м, 9H_a,H_e); 2.47 (2H, т, J=6.0, 10CH₂); 3.55 (2H, т, J=6.0, 11CH₂); 3.48 (2H, кв, J=6.9, 12CH₂); 2.46 (3H, м, 13CH₂); 2.40 (2H, м, 14CH₂); 2.50 (1H, т, J=4.5, 15CH₂); 3.71 (4H, т, J=4.5, 16,17CH₂).

ЯМР C¹³ спектр (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 29.8 (C_{1,5}); 58.3 (C_{2,4}); 57.7 (C_{6,8}); 31.7 (C₉); 59.1 (C₁₀); 67.2 (C₁₁); 66.4 (C₁₂); 15.1 (C₁₃); 61.3 (C₁₄); 7.6 (C₁₅); 3.9 (C₁₆).

3-(2-Этоксиптил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның оксими (4). Механикалық араластырғыш, тамшылатқыш құйғымен және хлорлы кальций түтігімен жабдықталған үш мойынды колбадағы 3 г (0.0085 моль) 3-(2-этоксиптил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онға (2) 40 мл этил спиртін және 1.03 г (0.012 моль) пиридин құйылып, араластыра отырып 1,54 г (0.0221 моль) гидроксиламиннің гидрохлоридін қосылды. Реакциялық қоспа 85-90 °С температурада 20 сағ қайнатылды. Еріткіш буландырылып, қалдығы 5 мл суда ерітілді. рН 12 болғанша NaOH көмегімен сілтілендіріліп, хлороформмен экстракцияланды. Экстракт MgSO₄ қатысында кептірілді. Қалдық ыстық гексанмен шайылды. Түзілген тұнба бөлініп, кептірілді. R_f 0.52 2.80 г (теориялық шығымнан 89.4 %) оксим (4) алынды.

Табылғаны, % : С 63.96; Н 9.34. C₁₅H₂₇N₃O₂.

Есептелгені, % : С 63.93; Н 9.35.

ИҚ спектр, ν, см⁻¹ (KBr): 1675 (C=N).

ЯМР C¹³ спектр (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 30.2 (C₁); 36.8 (C₅); 58.8 (C₂); 57.9 (C₄); 56.7 (C₆); 56.8 (C₈); 160.7 (C₉).

3-(2-Этоксиптил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксими (5). 0.96 г (0.0031 моль) 3-(2-этоксиптил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксими (4) 0.44 мл (0.0031 моль) хлорлы бензоил 15 мл қосылып, абсолютті бензол ортада қоспа 5 сағ қыздырылды. Реакциялық қоспадан еріткіш айдалып, қалдық су және поташпен өңделді. Сулы-сілтілі ерітінді хлороформмен экстракцияланып, MgSO₄ қатысында кептірілді. R_f 0.89 0.85 г (теориялық шығымнан 88.9 %) О-бензоилоксим (5) май түрінде алынды.

Табылғаны, % : С 69.05; Н 8.30. C₂₂H₃₁N₃O₃.

Есептелгені, % : С 69.07; Н 8.27.

ИҚ спектр, ν, см⁻¹(KBr): 1743 (C=O); 1675 (C=N).

ЯМР C¹³ спектр (100 МГц, CDCl₃), δ, м.ү. (J, Гц): 33.5 (C₁); 37.2 (C₅); 58.5 (C₂); 58.3 (C₈); 55.9 (C₄); 56.2 (C₆); 164.2 (C₉); 171.0 (C=O); 133.1, 129.5, 128.3, 126.9 (Ar).

3-(2-Этоксиптил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксими β-циклодекстринмен комплексі (6). 0.60 г (0.0016

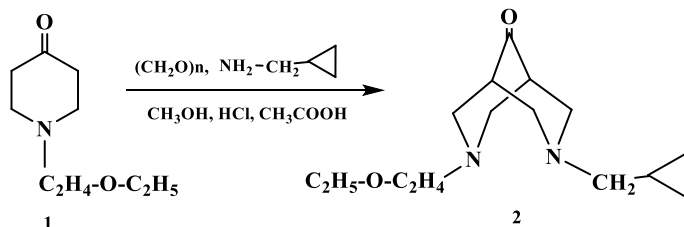
моль) 3-(2-этоксиэтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимі (5) 30 мл этил спиртінде, 1.04 г (0.0009 моль) β-циклодекстрин 90 мл дистилденген суда ерітілді. Дайынлаған 2 ерітінді қыздырылып араластырылды. Ерітікіштер кептіргіш шкафта 50-55 °С буландырылды. 1.04 г комплекс (6) аморфты ұнтақ түрінде алынды.

Табылғаны, % : С 50.56; Н 6.67. C₆₄H₁₀₁N₃O₃₈.

Есептелгені, % : С 50.55; Н 6.64.

3. Тәжірибе нәтижелерін талқылау

Манних реакциясы бойынша 1-(2-этоксиэтил)пиперидин-4-онның (1) мұзды сірке қышқылды-метанолды ортада біріншілік амин 3-циклопропилметиламинмен және параформмен әрекеттесуімен, 3-(2-этоксиэтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2) 64.1 % шығыммен синтезделінді.



Алынған шикі өнімді төменгі қысымда (2 мм сын.бағ.) айдаған кезде май тәрізді бициклді кетон (2) бөлінді.

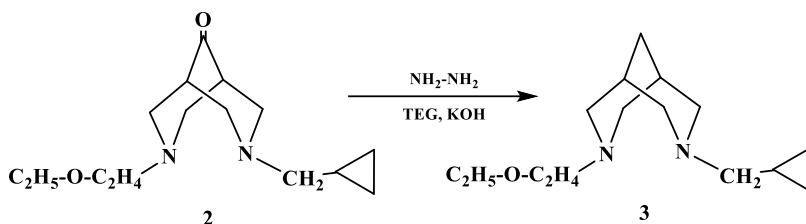
Жаңа 3-(2-этоксиэтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2) құрылысы ИК, ¹³С және ¹Н ЯМР спектроскопия әдістері көмегімен анықталды. ИҚ спектрінде карбонил тобының валенттік тербеліс жолағы 1740 см⁻¹ облыста байқалды.

3-(2-Этоксиэтил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2) конформациясын анықтау үшін Карплус заңдылығы қолданылды, яғни 1Н және 5Н ангулярлық протондардың көршілес протондармен ССӘК тәуелділігі пиперидин циклінің конформациясын анықтауға мүмкіндік береді [8].

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2) ЯМР ¹Н спектрлерінде 2.80-2.91 м.ү. облысында аксиалды Н_{2a,4a} және Н_{6a,8a} протондардың дублет дублет сигналдарының спин-спин әрекеттесу константалары (²J=10.8 Гц; ³J= 6.0 Гц) бір күшті геминалды және бір аксиалды-экваториалды әсерлесуі бар екендігін дәлелдейді. Экваториалды Н_{2e,4e} және Н_{6e,8e} протондардың сигналдары 3.01-3.06 м.ү. облысында спектрдің әлсіз бөлігінде дублет-дублет (²J=10.8 Гц; ³J=3.0 Гц) түрінде байқалды. Н_{2,4,6,8} протондарының ССӘК пиперидиндік циклдердің кресло-кресло конформациясында болатынын дәлелдейді.

Қосылыстың (2) ЯМР ^{13}C спектрінде карбонил тобының көміртек атомының әлсіз сигналы синглетті сигнал түрінде 215.1 м.ү. пайда болды. $\text{C}_{1,5}$ дублет сигналдары 46.8 м.ү. облыста және $\text{C}_{2,4}$ және $\text{C}_{6,8}$ көміртек атомдарының триплетті сигналдары 58.3-58.8 м.ү. екі еселік интенсивтілігімен бициклді өнімнің түзілгендігін дәлелдейді. Осылайша, пиперидин сақиналары 3-(2-этоксипропан)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2) молекуласында «кресло-кресло» конформациясында болатындығы анықталды.

Фармакологиялық белсенділікке ие қосылыстар алу мақсатында Хуан-Минлон реакциясы жағдайларында 3,7-диазабициклононанон (2) тотықсыздандырылып, нәтижесінде 3-(2-этоксипропан)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (3) 74.2 % шығыммен синтезделінді.



Бициклді аминнің (3) ИҚ спектріндегі карбонил тобының жұтылу жолағының жоғалуы мақсатты заттың түзілгендігін көрсетеді.

Диазабициклононның (3) ЯМР ^{13}C спектрінде бастапқы кетонның карбонил тобына тән көміртек атомының сигналының жоғалуы, ал спектрдің күшті өрісінде (31.7 м.ү.) 9-орында метилен тобындағы көміртек атомының триплеттік сигналының байқалуы, $\text{C}_{1,5}$ дублетті сигналдарының спектрдің күшті өрісіне (29.8 м.ү.) қарай ығысуы, $\text{C}_{2,4}$ және $\text{C}_{6,8}$ сигналдары 57.7-58.3 м.ү. облысында байқалуы мақсатты нонанның түзілгендігін дәлелдейді.

Нонанның (3) ЯМР ^1H спектрінде $\text{C}_{2,4}$ және $\text{C}_{6,8}$ аксиалды протондары 2.21-2.31 м.ү. облысында дублет ($J^3=3.9$ Гц) дублеттері ($J^2=10.8$ Гц) түрінде және $\text{C}_{2,4,6,8}$ 2.80-2.90 м.ү. экваториалды протондар сигналы дублеттердің ($J^3=1.8$ Гц) дублеттері ($J^2=10.8$ Гц) түрінде байқалды. $\text{H}_{2,4,6,8}$ протондарының ССӘК пиперидиндік циклдердің кресло-кресло конформациясында болатынын дәлелдейді.

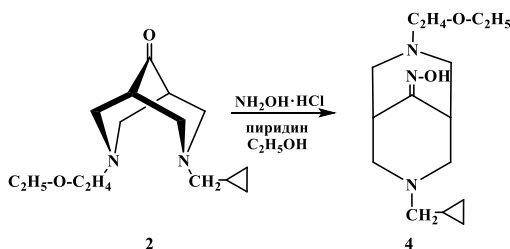
$\text{C}_{1,5}$ жанындағы протон сигналдары спектрдің күшті бөлігінде (1.90 м.ү.) күрделі мультиплет түрінде көрінді. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан (3) спектрінде H_9 сигналы 1.47 м.ү. аймақта мультиплет түрінде байқалды. Бұл протонның эквиваленттілігін азот атомының әртүрлі орынбасушылары бұзады, олардың химиялық ығысуларында үлкен айырмашылық болғандықтан, мультиплет сигналын береді.

Осыған байланысты, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның (3) пиперидин сақиналарында «кресло-кресло» конформациясы сақталатындығын көрсетеді.

Оксимдердің және олардың күрделі эфирлерінің биологиялық белсенділігі жоғары екендігі белгілі [9].

Наркотикалық емес анальгетикалық немесе антиопиатты әсер беретін биспидиннің жаңа туындыларын синтездеу мақсатымен 3-(2-этоксиэтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2) гидроксилламинмен әрекеттесуі зерттелді.

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он және оның алкилді аналогы гидроксилламинмен қалыпты жағдайда реакцияға түспейді [10], сондықтан реакция күшті оксимилдеуші агент (пиридин қатысында гидроксилламиннің гидроклориді спиртті ортада) көмегімен жүреді. Реакциялық қоспаны 20-25 сағ қыздырғанда, 3-(2-этоксиэтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксими (4) 89.4 % шығыммен алынды.

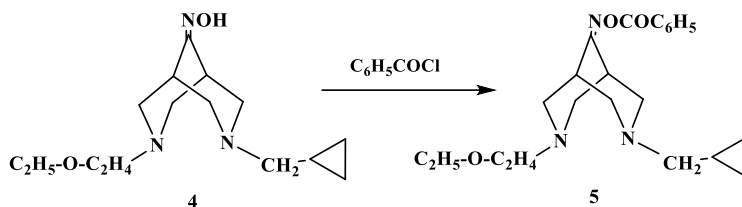


Оксимнің түзілуі ИҚ спектрінде карбонил тобының жұтылу жолақтарының жоғалуымен, C=N байланысының 1675 см^{-1} және гидроксил тобының 3224 см^{-1} аймағында жұтылу жолақтарының пайда болуымен айғақталды.

Қосылыстың ЯМР ^{13}C спектрінде карбонил тобына сәйкес көміртек атомы сигналы жоғалып, 160.7 м.ү. C=N тобына сәйкес сигнал байқалды. C_1 және C_5 көміртек атомдары сигналдары бастапқы кетонмен салыстырғанда әлсіз өріске ығысып, $30,2$ және $36,8\text{ м.ү.}$ аймағынан көрінді. Бұл оксим тобын 9-жағдайға енгізгенде молекула симметриясының өзгеруімен түсіндіріледі. Бициклді оксимнің (4) ЯМР ^1H спектрінде ангулярлы протондар (1H және 5H) 2.62 және 3.64 м.ү. аймағында жеке сигнал түрінде, спектрдің әлсіз өріс аймағында 9.67 м.ү. облысында оксим тобы протонның кеңейген сигналы байқалды.

Циклдегі $\text{H}_{2,4,6,8}$ протондардың вициналды спин-спиндік әсерлесу константа мәндері $2.1-5.4\text{ Гц}$ құрайды, бұл биспидинон оксимиінің «кресло-кресло» конформациясында болатындығын дәлелдейді.

3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксимін (4) абсолютті бензол қатысында хлорлы бензоилмен 6-7 сағат қыздырғанда, 88.9% жоғары шығыммен *O*-бензоилоксим (5) синтезделді.



ИҚ спектрде (5) гидроксил тобының жұтылу жолақтары жоғалып, күрделі эфирдің C=O байланысына (1743 см^{-1}) тән интенсивті жұтылу жолағы және фенил радикалының жұтылу жолағы пайда болды.

Синтезделген қосылыстың май тәріздес өнім болуы оны ары қарай сақтау мен қолдануда қиындық туғызады. Препараттың агрегаттық күйін өзгерту мәселесі β -циклодекстрин комплексі көмегімен шешілді [11-14].

Анальгетикалық белсенділік. Ауыру синдромы медициналық тәжірибеде ең көп кездесетін симптом болып табылады. Жаңа синтезделген 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропилметил-3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі β -циклодекстрин комплексінің Жалпы генетика және цитология институтында НА-332 зертханалық белгісімен анальгетикалық белсенділігі пен өткір уыттылығы зерттелінді.

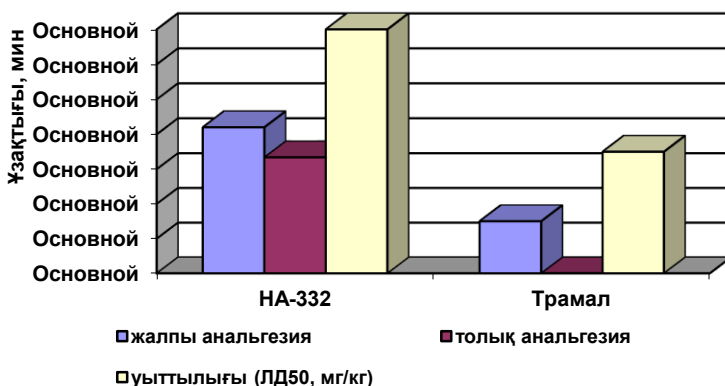
Қосылыстың өткір уыттылығы 17-23 г салмақты арнайы тұқымдастығы жоқ ақ тышқандарға бір рет тері астына инъекция жасау арқылы зерттелініп, НА-332 уыттылығы трамалдан екі есе төмен екені анықталды.

НА-332 анальгетикалық белсенділігі «Tail-flick» - «құйрықты тартып қалу» эксперименті көмегімен модельді егеуқұйрықтар құрсағына 1 мг/кг дозасында енгізу арқылы эффекттің басталу уақыты, анальгезияның ұзақтағы, толық анальгезияның ұзақтығы көрсеткіштері трамал көрсеткіштерімен салыстырыла жүргізілді. Скрининг нәтижелері 1 кестете ұсынылған.

Кесте 1 - 3-(2-Этоксипропил)-7-циклопропилметил-3,7-дизабацикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксимі β -циклодекстрин комплексі және трамалдың анальгетикалық белсенділігі

Препарат	Эффектінің басталу уақыты	Жалпы әсер ұзақтығы, мин	Толық анальгезияның ұзақтығы, мин
НА-332	5 минут	210 мин	166.7 ± 23.2
Трамал	5 минут	75.0 ± 9.1	-

Зерттеулер көрсеткендей, НА-332 эффект ұзақтығы бойынша трамалдан 2.8 есеге әсерлі болып шықты. НА-332 толық анальгезияның ұзақтығы 166.7 ± 23.2 мин, жалпы әсердің ұзақтығы 210 мин құрағанда, трамалдың жалпы әсер ұзақтығы 75.0 ± 9.1 мин (1-сурет).



Сурет 1 - 3-(2-Этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимі (6) β-циклодекстринмен комплексінің ұйттылығы және анальгетикалық белсенділігі

3-(2-Этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимі β-циклодекстрин комплексі трамалға қарағанда жоғары анальгетикалық белсенділік көрсетіп, толық анальгезияға ие болды. 3-(2-Этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимі β-циклодекстрин комплексі әрі қарай тереңдетілген биологиялық зерттеулерге ұсынылды.

4. Қорытынды

Жаңа синтезделген 3-(2-этоксизтил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он туындылары Жалпы генетика және цитология институтында фармакологиялық белсенділік бойынша бірнеше скринингтен өтіп, НА-332 зертханалық белгісімен зертеуге ұсынылған. НА-332 препараты «Tail-flick» скринингі кезінде 1 мг/кг дозасында егеуқұйрықтардың тері астына енгізгенде, эффекттің басталу уақыты, анальгезияның ұзақтағы және толық анальгезияның ұзақтығы көрсеткіштері бойынша медициналық практикада қолданылатын трамал анальгетигі көрсеткішінен айтарлықтай әсерлілігі жоғары болды. НА-332 толық анальгезияның ұзақтығы 166.7 ± 23.2 мин, жалпы әсердің ұзақтығы 210 мин, ал трамалдың жалпы әсер ұзақтығы 75.0 ± 9.1 минутты құрады, яғни эффект ұзақтығы бойынша трамалдан 2.8 есеге әсерлі болып шықты.

Қаржыландырылу. Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі Ғылым Комитеті 2023-2025 жылдарға арналған «Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты» АҚ №АР19675500 «Функционалды түрде алмастырылған аза-және/немесе диаза-циклогександармен β-циклодекстриннің комплекс түзу заңдылықтарын зерттеу» жобасы аясында орындалды.

Мүдделер қақтығысы: Авторлар осы мақалада келтірілген деректер бойынша авторлар арасында мүдделер қақтығысының жоқ екенін мәлімдейді.

**АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСА
О-БЕНЗОИЛОКСИМА 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН-9-ОНА
С β -ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ**

Н.А.Тогызбаева¹, Н.С.Сиханова¹, А.Б.Қалдыбаева^{2,3}, А.Е.Малмакова^{3}*

¹*Қызылординский университет имени Коркыт Ата, Қызылорда, Қазақстан*

²*Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, Алматы, Қазақстан*

³*Қазақский национальный университет имени аль-Фараби, Алматы, Қазақстан*

*E-mail: malmakova@mail.ru

Резюме. *Введение.* Болевой синдром – наиболее распространенное явление в медицинской практике. Несмотря на разнообразие препаратов, поиск новых высокоэффективных анальгетиков для купирования боли остается важнейшей задачей. *Цель работы:* направленный синтез потенциально биологически активных соединений диазабициклононанового ряда на основе 1-(2-этоксипропил)пиперидин-4-она, модификация структуры диазабициклононона путем введения различных фармакофорных функциональных групп и определение их биологических свойств. *Результаты и обсуждение:* Реакцией Манниха 1-(2-этоксипропил)пиперидин-4-он реагируя с первичным амином 3-циклопропилметиламин и параформом в ледяной уксусной кислоте и метаноле привело к синтезу 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она. С целью получения соединения, обладающего фармакологической активностью, была проведена реакция восстановления Хуанга-Минлона 3,7-диазабициклононона, в результате получен 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан с выходом 74,2 %. Оксимирование 3,7-диазабициклононона проводили нагреванием в присутствии пиридина и гидрохлорида гидроксилamina в этиловом спирте в течение 20-25 ч. При нагревании полученного оксима с бензоилхлоридом в присутствии абсолютного бензола в течение 6-7 ч образовался О-бензоилоксим. Инкапсуляцию О-бензоилоксима разрешали с помощью β -циклодекстрина. В результате был получен аморфный порошок комплекс. Структура и состав синтезированных 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропанметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она, биспидина, оксима и О-бензоилоксима доказаны с помощью ИК-, ¹³C и ¹H ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. *Заключение:* Изучение биологической активности комплекса О-бензоилоксима 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она с β -циклодекстрином под лабораторным шифром НА-332 прошел в Институте кафедры общей генетики и цитологии. В результате биологического скрининга установлено, что β -циклодекстриновый комплекс О-бензоилоксима 3-(2-этоксипропил)-7-циклопропилметил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она проявляет более высокую анальгетическую активность, чем трамал и оказывает полную аналгезию. Результаты исследований по определению острой токсичности НА-332 показывают, что значение токсичности в два раза ниже чем у трамала.

Ключевые слова: 3,7-дизамещенный 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, биспидин, оксим, О-бензоилоксим, β -циклодекстрин, комплекс, анальгетическая активность.

<i>Тогызбаева Нурила Абылкайровна</i>	<i>Старший преподаватель, кандидат химических наук</i>
<i>Сиханова Нургуль Сагиндыковна</i>	<i>Старший преподаватель, PhD</i>
<i>Қалдыбаева Алтынай Бекболқызы</i>	<i>Научный сотрудник, старший преподаватель, PhD</i>
<i>Малмакова Айгул Ербосыновна</i>	<i>Ведущий научный сотрудник, PhD</i>

Әдебиеттер тізімі

1. Hewitt D.J., Hargreaves R.J., Curtis S.P., Michelson D. Challenges in analgesic drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2009**, 86, 4, 447-450. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.161>.
2. Colvin L., Forbes K., Fallon M. Difficult pain. *BMJ*, **2006**, 332, 7549, 1081-1083. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1081.
3. Gatchel R.J., et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull.* **2007**, 133, 4, 581-624. doi: [10.1037/0033-2909.133.4.581](https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581).
4. Baktybayeva, L., Daulet G., Zazybin A., Yu V., Ostapchuk Y., Perfil'yeva Y., Kali A., Abdolla N., Malmakova A., Baktybai N., Temirbekova Zh., Rafikova Kh. 2023. "Stimulation of B-Lymphopoiesis by Administration of a Trimecaine-Based Ionic Compound in Cyclophosphamide-Induced Hematopoietic-Depressive, *Molecules*, **2023**, 28, 3, 1378. DOI: 10.3390/molecules28031378.
5. Жуманова Н.А., Ю.В.К., Пралиев К.Д., Берлин К.Д. Новые 3,7-дизабидицикло[3.3.1]нонан-9-олы и их сложные эфиры: синтез и свойства. *Изв. МОН РК, НАН РК, Сер.хим.*, **2002**, 3, 103-110.
6. Malmakova A.E., Yu V.K., Praliyev K.D., Kaldybayeva A.B., Amirkulova M.K., Kadyrova D.M. Synthesis, structure, and biological activity of novel bispidine derivatives. *Int. J. of Appl. Pharm.*, **2021**, 13, 1. DOI: <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2021.v13s1.Y1013>.
7. Malmakova A.E., Yu V.K., Iskakova T.K., Dauletbay P., Praliyev K.D., Baktybaeva L.K. Synthesis and myelostimulatory activity of b-cyclodextrin complexes of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one derivatives. *Pharm. Chem. J.*, **2020**, 54, 6, 582-587. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02243-6>.
8. Pandiarajan K., Manimekalai A., Rajarajan G. ¹H NMR spectral study of some 4-hydroxy-2,6-diphenylpiperidines and a systematic analysis of ¹H chemical shifts in some piperidines and 3,7-diasabicyclo[3.3.1]nonane derivatives. *Ind. J. Chem.*, **2000**, 39 B, 517-524.
9. Tokumura T., Ueda H., Tsutshima Y., Kasai M., Kayano M., Amada I., Nagai T. Physicochemical approach to biopharmaceutical phenomena. 41. Inclusion complexes of cinnarizine with beta-cyclodextrin in aqueous-solution and in the solid-state. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 10, 4179-4184.
10. Appleton R.A., Egan Sister C., Evans J.M., Graham S.H., Dixon J.R. Studies on bicyclononanes. III. Chair-Boat equilibria in bicyclo[3.3.1]nonanes. *J. Chem. Soc.*, **1968**, 9, 1110-1115.
11. Antonio Cid-Samamed, Jaruporn Rakmai, Juan Carlos Mejuto, Jesus Simal-Gandara, Gonzalo Astray. Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. *Food Chemistry*, **2022**, 384, 132467. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132467>.
12. Zhang Y., Zhang H., Wang F., Wang L., Wang L. Preparation and Properties of Ginger Essential Oil β-Cyclodextrin/Chitosan Inclusion Complexes. *Coatings*, **2018**, 8, 9, 305. <https://doi.org/10.3390/coatings8090305>.
13. Wadhwa G., Kumar S., Chhabra L., Mahant S., Rao R. Essential oil-cyclodextrin complexes: An updated review. *J. of Inclusion Phen. and Macrocycl. Chem.*, **2017**, 89, 1-2, 39-58, <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0744-2>.
14. Saokham P., Loftsson T. γ-Cyclodextrin. *Int. J. of Pharm.*, **2017**, 516, 1-2, 278-292, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.062>.

References

1. Hewitt D.J., Hargreaves R.J., Curtis S.P., Michelson D. Challenges in analgesic drug development. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **2009**, 86, 4, 447-450. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.161>.
2. Colvin L., Forbes K., Fallon M. Difficult pain. *BMJ*. **2006**, 332, 7549, 1081-1083. doi: 10.1136/bmj.332.7549.1081.
3. Gatchel R.J., et al. The biopsychosocial approach to chronic pain: scientific advances and future directions. *Psychol Bull.*, **2007**, 133, 4, 581-624. doi: [10.1037/0033-2909.133.4.581](https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.4.581).
4. Baktybayeva, L., Daulet G., Zazybin A., Yu V., Ostapchuk Y., Perfil'yeva Y., Kali A., Abdolla N., Malmakova A., Baktybai N., Temirbekova Zh., Rafikova Kh. 2023. "Stimulation of B-Lymphopoiesis by Administration of a Trimecaine-Based Ionic Compound in Cyclophosphamide-Induced Hematopoietic-Depressive, *Molecules*, **2023**, 28, 3, 1378. DOI: 10.3390/molecules28031378.
5. Zhumanova N.A., Yu.V.K., Praliyev K.D., Berlin K.D. New 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ols and their esters: synthesis and properties, *Изв. MES RK, NAS RK, Ser.chem.*, **2002**, 3, 103-110. (in Russ).

6. Malmakova A.E., Yu V.K., Praliyev K.D., Kaldybayeva A.B., Amirkulova M.K., Kadyrova D.M. Synthesis, structure, and biological activity of novel bispidine derivatives. *Int.J. of Appl. Pharm.*, **2021**, 13. 1. <http://dx.doi.org/10.22159/ijap.2021.v13s1.Y1013>.
7. Malmakova A.E., Yu V.K., Iskakova T.K., Dauletbay P., Praliyev K.D., Baktybaeva L.K. Synthesis and myelostimulatory activity of β -cyclodextrin complexes of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one derivatives. *Pharm. Chem. J.*, **2020**, 54, 6, 582-587. <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02243-6>.
8. Pandiarajan K., Manimekalai A., Rajarajan G. ^1H NMR spectral study of some 4-hydroxy-2,6-diphenylpiperidines and a systematic analysis of ^1H chemical shifts in some piperidines and 3,7-diasabicyclo[3.3.1]nonane derivatives, *Ind. J. Chem.*, **2000**, 39 B, 517-524.
9. Tokumura T., Ueda H., Tsutshima Y., Kasai M., Kayano M., Amada I., Nagai T. Physicochemical approach to biopharmaceutical phenomena. 41. Inclusion complexes of cinnarizine with beta-cyclodextrin in aqueous-solution and in the solid-state. *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 10, 4179-4184.
10. Appleton R.A., Egan Sister C., Evans J.M., Graham S.H., Dixon J.R. Studies on bicyclononanes. III. Chair-Boat equilibria in bicyclo[3.3.1]nonanes. *J. Chem.Soc.*, **1968**, 9, 1110-1115.
11. Antonio Cid-Samamed, Jaruporn Rakmai, Juan Carlos Mejuto, Jesus Simal-Gandara, Gonzalo Astray. Cyclodextrins inclusion complex: Preparation methods, analytical techniques and food industry applications. *Food Chemistry*, **2022**, 384, 132467. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.13246>.
12. Zhang Y., Zhang H., Wang F., Wang L., Wang L. Preparation and Properties of Ginger Essential Oil β -Cyclodextrin/Chitosan Inclusion Complexes. *Coatings*, **2018**, 8, 9, 305. <https://doi.org/10.3390/coatings8090305>.
13. Wadhwa G., Kumar S., Chhabra L., Mahant S., Rao R. Essential oil-cyclodextrin complexes: An updated review. *J. of Inclusion Phen. and Macrocycl. Chem.*, **2017**, 89, 1-2, 39-58, <https://doi.org/10.1007/s10847-017-0744-2>.
14. Saokham P., Loftsson T. γ -Cyclodextrin. *Int. J. of Pharm.*, **2017**, 516, 1-2, 278-292, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2016.10.062>