

SYNTHESIS AND BACTERICIDAL ACTIVITY OF NOVEL BISPIDINONE DERIVATIVES

N.A. Togyzbaeva¹, T.K. Iskakova², A.E. Malmakova^{3,4*}

¹ Korkyt ata Kyzylorda University, Kyzylorda, Kazakhstan

² Satbayev University, Almaty, Kazakhstan

³ A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

⁴ Kazakh-British Technical University», Almaty, Kazakhstan

*E-mail: malmakova@mail.ru

Abstract. *Introduction.* The fact that no new anti-tuberculosis drugs have been launched on the market in the last decades, as well as the fact that tuberculosis bacilli have special properties of sensitivity with a change in living conditions in the human body, clarify the importance of the synthesis of new anti-tuberculosis drugs. The experimental findings from this research enrich with the latest information on modern chemistry of development and antibacterial activity of a promising class of chemical compounds - bispidinone derivatives. The compound we have obtained has bactericidal activity and can become the basis for the development of a new domestic safe drug. *The aim of the work* is to study the physico-chemical and biological properties of novel bispidinone. *Results and discussion.* Bispidinone was synthesized by Mannich condensation and further heated in an alcohol medium in the presence of hydrochloride of hydroxylamine and pyridine and acylated to the corresponding oxime with a high yield of 91.5%. The targeted *O*-benzoyloxime has been obtained with 72.2% by heating oxime. The β -cyclodextrin complex of *O*-benzoyloxime (TK-1) was screened for *in vitro* bactericidal properties. *Conclusion.* The *O*-Benzoyloxime molecule (TK-1) has proven to be a highly effective compound in various experiments examining its bactericidal activity against strains of wild sensitive tuberculosis mycobacteria. An acute toxicity study following a single subcutaneous injection in white-seeded mice demonstrated that the new 3,7-substituted bispidinone (TK-1) exhibited low toxicity when compared to rifampicin, a standard anti-tuberculosis medication.

Keywords: bispidinone derivatives, *O*-benzoyloxime, complexation, local bactericidal activity, acute toxicity.

Togyzbaeva Nurila Abylkaiyrkyzy Candidate of Chemical Sciences;
E-mail: nurila2009@mail.ru

Iskakova Tynyshtyk Kadyrovna Doctor of chemical sciences, professor;
E-mail: t.iskakova@satbayev.university

Malmakova Aigul Erbosynovna PhD, associated professor; E-mail: malmakova@mail.ru

Citation: Togyzbaeva N.A., Iskakova T.K., Malmakova A.E. Synthesis and bactericidal activity of novel bispidinone derivatives. *Chem. J. Kaz.*, **2025**, 1(89), 15-24. (In Kaz.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.02>

ЖАҢА БИСПИДИНОН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ БАКТЕРИЦИДТІК БЕЛСЕНДІЛІГІ

*Н.Ә. Тогызбаева*¹, *Т.К. Искакова*², *А.Е. Малмакова*^{3,4*}

¹ Қорқыт Ата атындағы Қызылорда Университеті, Қызылорда, Қазақстан

² Қ. И. Сәтбаев атындағы Қазақ ұлттық техникалық зерттеу университеті, Алматы, Қазақстан

³ Ә.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты, Алматы, Қазақстан,

⁴ Қазақ-Британ техникалық университеті, Алматы, Қазақстан

* E-mail: malmakova@mail.ru

Түйіндеме. *Кіріспе.* Соңғы он жылдықтарда нарыққа туберкулезге қарсы жаңа препараттар шығарылмауы, сондай-ақ туберкулез таяқшаларының адам ағзасындағы өмір сүру жағдайларының өзгеруімен сезімталдықтың ерекше қасиеттеріне ие екендігі жаңа туберкулезге қарсы препараттарды синтездеудің маңыздылығын нақтылайды. Жұмыс барысында алынған эксперименттік нәтижелер заманауи химиялық қосылыстардың перспективті класы биспидинон туындылары дамуы мен антибактериялды белсенділік туралы жаңа ақпаратпен байытады. Біз алған қосылыс бактерицидтік белсенділікке ие және жаңа отандық қауіпсіз препаратты жасауға негіз болады. *Жұмыстың мақсаты* жаңа биспидинондар физика-химиялық және биологиялық қасиеттерін зерттеу болып табылады. *Нәтижелер және талқылау.* Биспидинон Манних конденсациясы жағдайында синтезделіп, одан әрі қарай пиридин мен гидроксилламиннің гидрохлориді катысында спиртті ортада қыздырылып, сәйкес оксимге дейін 91.5% жоғары шығыммен оксимилірленді. Оксим қыздырылып 72.2 % шығыммен мақсатты *O*-бензоилоксим алынды. Синтезделген *O*-бензоилоксим β-циклодекстринді кешенінің (ТК-1) *in vitro* бактерицидтік қасиеттері зерттелді. *Қорытынды.* *O*-Бензоилоксим молекуласы (ТК-1) жабайы сезімтал туберкулез микобактерияларының штамдарына қарсы бактерицидтік белсенділігі зерттелген әртүрлі эксперименттерде жоғары тиімді қосылыс екенін дәлелдеді. Ақ тұқымды тышқандарға тері астына бір рет енгізгеннен кейін жедел уыттылықты зерттеу жаңа 3,7-диоринбасқан биспидинонның (ТК-1) туберкулезге қарсы стандартты препарат рифампицинмен салыстырғанда улылығы төмен екенін көрсетті.

Түйінді сөздер: биспидинон туындылары, *O*-бензоилоксим, комплекстеу, жергілікті бактерицидтік белсенділік, жедел уыттылық.

<i>Тогызбаева Нұрила Абылқайырқызы</i>	<i>Химия ғылымдарының кандидаты</i>
<i>Бсқақова Тыныштық Қадырқызы</i>	<i>Химия ғылымдарының докторы, профессор</i>
<i>Малмакова Айгүл Ербосынқызы</i>	<i>PhD, қауымдастырылған профессор</i>

1. Кіріспе

Туберкулез – адамзаттың азаптануы мен өліміне әкелетін қауіпті инфекциялық аурулардың бірі. Шамамен үш жылға созылған коронавирус инфекциясы (COVID-19) өлім көрсеткіштері бойынша туберкулезді артқа тастағанмен, 2022 жылы 7.5 млн. адамға туберкулез диагнозы қойылды. Бұл - ДДҰ 1995 жылдан бері жүргізіп келе жатқан туберкулез бойынша жағдайды жаһандық мониторингтеудің барлық кезеңінде рекордтық жоғары көрсеткіш. 2023 жылы туберкулезден қайтыс болғандар саны 1.25 миллион адамды (оның ішінде АИТВ жұқтырған 161 000 адам) құрады. Туберкулезбен науқастанған адамдар санының жыл сайын еселеп артуы АИТВ-инфекциясын жұқтыру және туберкулез ауруы қоздырғыштарының микробқа қарсы препараттарға төзімділігінің күшеюімен түсіндіріледі [1,2].

БҰҰ қабылдаған орнықты даму саласындағы мақсаттар аясында

денсаулық сақтау саласындағы міндеттердің бірі 2030 жылға қарай туберкулез эпидемиясын тоқтату екенін ескерсек, туберкулезге қарсы қолданылатын препараттардың гепатоуыттылық, иммунды-аллергиялық асқынулар, жалған тұмау синдромы, гемолиз, өткір бүйрек-бауыр жеткіліксіздігі сияқты және т.б. жанама әсерлерімен бірге туберкулез микобактерияларының (ТМБ) дәрілік тұрақтылығы туберкулезге қарсы жаңа препараттар іздеу өзектілігін айқындай түседі [3].

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан қаңқасы - медицинада, супрамолекулалық химияда және катализде кеңінен қолданылып жүрген, биологиялық белсенділік спектрінің ауқымдылығы ғалымдардар қызығушылығын өзіне тартатын бициклді диамин [4-7]. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан қаңқасының 9-жағдайына оксим фрагментін енгізу молекуланың микробқа қарсы белсенділігін арттырып, әртүрлі бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы белсенді жетекші қосылыстардың анықталуына мүмкіндік берсе [8], кейбір фенил фрагментті 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонандардың *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* және *Escherichia coli* қарсы белсенділігі мен тиімділігі стрептомицинмен салыстырғанда жоғары болды [9].

Биспидинондар туралы тың ғылыми деректер негізіне сүйеніп, осы қосылыстар қатары қорын кеңейту және отандық туберкулезге қарсы, уыттылығы төмен дәрілік заттарды конструирлеу қажеттілігін ескере отырып, жаңа биспидинон қосылыстары синтезделіп, биологиялық қасиеттері зерттелді.

2. Тәжірибелік бөлім

Химиялық бөлім

Реакциялар жүру барысы жұқа қабатты хроматография әдісі көмегімен екінші дәрежелі белсенділікке ие алюминий оксидін қолданып жүзеге асырылды. Қосылыстардың сыну көрсеткіштері Refracto 30PX рефрактометрмен өлшеніп, ИҚ спектрлері Nicolet 5700 FT-IR-спектрометрінде, ЯМР спектрлер Mercury-300-спектрометрінде (300 және 100 МГц) түсірілді. Ішкі стандарт - $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$. Оттегі және/немесе суға сезімталдығы жоғары синтездер инертті газ ортасында құрғақ еріткіштермен орындалды.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он және оның туындыларын алу [4-6] жұмыстарымызда сипатталған әдістемелермен жүргізілді.

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2). 7 мл (0.0403 М) 1-(3-морфолинопропил)амин, 10 г (0.3616 М) формальдегид пен 7 г (0.0403 М) 1-(3-изопропоксипропил)пиперидинон-4-тен (1) $t_{\text{қайн.}} = 225-230 \text{ }^\circ\text{C}$ (1-2 мм сынап бағаны), R_f 0.37 (Al_2O_3 бензол:изопропанол, 6:1), n_D^{20} 1.4983, 7,01 г (46.8% теор.шығым) 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2) синтезделді.

Есептелгені, % : С 60.45; Н 9.31; N 10.57.

Табылғаны, % : С 60.44; Н 9.30; N 10.55. $C_{20}H_{37}N_3O_3$.

ИҚ спектрі, ν , cm^{-1} : 1736 (C=O), 1112 (C-O-C).

ЯМР 1H спектрі (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 2.58 (2H, м, $H_{e-1,5}$, CH); 2.91 (2H, д.д., $J=6.0$, $H_{a-2,4}$, CH_2); 3.01 (2H, д.д., $J=11.1$, 6.0, $H_{e-2,4}$, CH_2); 2.79 (4H, д.д., $J=6.0$, $H_{a-6,8}$, CH_2); 3.01 (4H, кең д., $J=11.1$, $H_{e-6,8}$, CH_2); 2.62 (2H, т, $J=6.0$, Н-10, CH_2); 1.69 (2H, квинт., $J=6.0$, Н-11, CH_2); 3.46 (2H, м, $J=6.0$, Н-12, CH_2); 3.55 (2H, т, $J=6.9$, Н-13, CH_2); 1.15 (2H, м, $J=6.0$, Н-14, CH_2); 2.55 (2H, м, Н-15, CH_2); 1.64 (2H, м, Н-16, CH_2); 2.55 (2H, м, Н-17, CH_2); 3.69 (4H, т, $J=4.5$, Н-18, 20, CH_2); 2.46 (4H, т, $J=4.5$, Н-19, 21, CH_2).

ЯМР ^{13}C спектрі (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 46.6 (C-1,5); 58.1 (C-2,4); 58.1 (C-6,8); 214.5 (C-9); 53.1 (C-10); 27.4 (C-11); 65.6 (C-12); 71.0 (C-13); 21.8 (C-14); 54.5 (C-15); 24.2 (C-16); 56.8 (C-17); 66.9 (C-18); 53.7 (C-19); 53.7 (C-20); 66.9 (C-21).

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксими (3). 2 г (0.0055 М) биспидинонға (2) 40 мл этанол, 1.03 г (0.012 М) пиридин және 0.98 г (0.0142 М) тұз қышқылды гидроксилламин қосып 20 сағат 85-90 °С қыздыру R_f 0.53 1.9 г (91.5% теор. шығым) сарғыш түсті май тәріздес 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он оксиминің (3) алынуына әкелді.

Есептелгені, % : С 62.82; Н 9.94; N 14.65.

Табылғаны, % : С 62.89; Н 10.19; N 14.78. $C_{20}H_{38}N_4O_3$.

ИҚ спектрі, ν , cm^{-1} : 1675 (C=N).

ЯМР ^{13}C спектрі (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 30.6 (C-1); 37.6 (C-5); 58.5 (C-2); 57.5 (C-4); 58.5 (C-6); 59.5 (C-8); 161.5 (C-9).

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксими (4). 1 г (0.0026 М) оксимге (3) 10 мл абсолюттелген бензолдағы 0.30 мл (0.0026 М) хлорлы бензоил қосылып 5 сағ қыздырғанда, R_f 0.89 0.92 г (72.2% теор.шығым) О-бензоилоксим (4) сарғыш май түрінде алынды.

Есептелгені, % : С 66.66; Н 8.64; N 11.52.

Табылғаны, % : С 66.13; Н 8.87; N 11.60. $C_{27}H_{42}N_4O_4$.

ИҚ спектрі, ν , cm^{-1} : 1743 (C=N), 1675 (C=N).

ЯМР ^{13}C спектрі (100 МГц, $CDCl_3$), δ , м.д. (J , Гц): 34.1 (C-1); 37.2 (C-5); 58.2 (C-2); 58.3 (C-8); 56.0 (C-4); 55.9 (C-6); 164.52 (C-9); 171.3 (C=O); 133.0, 129.5, 128.3, 127.1 (Ar).

3-(3-Изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он О-бензоилоксими β -циклодекстринді кешені (5). 13 мл этанолдағы 0.26 г (0.0005 М) О-бензоилоксим (4) ерітіндісіне 40 мл судағы 0.60 г (0.0002 М) β -циклодекстрин ерітіндісі қосылып 50-55 °С кептіргіш шкафта кептірілген соң, 0.86 г О-бензоилоксим β -циклодекстринмен кешені синтезделді.

Есептелгені, % : С 51.11; Н 6.91.

Табылғаны, % : С 51.20; Н 6.98. С₆₉Н₁₁₂Н₄О₃₉.

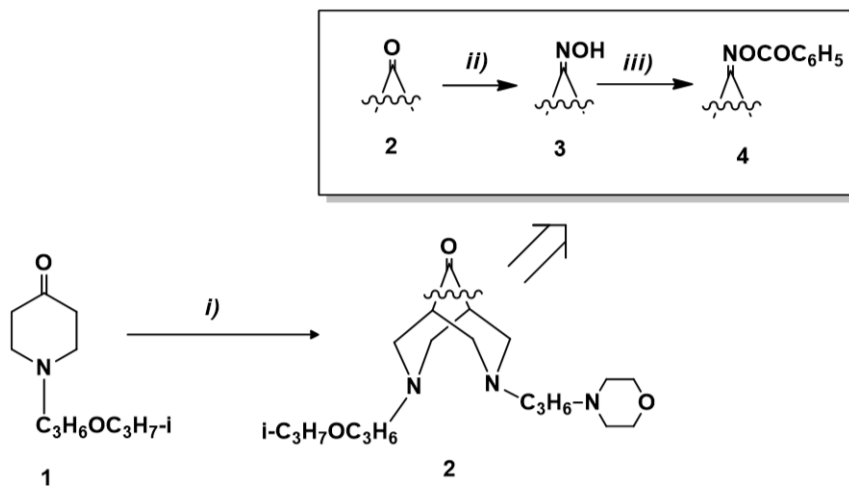
Биологиялық бөлім

Мак-Фарланд №1 оптикалық стандартты лайылық бойынша 5×10^8 (500 млн. микробтық дене) зерттелуші түрлер өлшеніп алынды. 100, 50, 20, 10, 5, 2, 1, 0.1 және 0.01 мкг/мл концентрацияларында ТК-1 препараты қосылған және препаратсыз бақыланатын Школьников сұйық қоректену ортасы бар пробиркаларға музейлік түрлер (0.2 мл-ден) орналастырылып, термостатта 37 °С 28 күн инкубацияланды. Көрсетілген мерзім өткеннен кейін тәжірибелік және бақылау үлгілерінің жуылған тұнбаларын Левенштейн-Йенсен тығыз сіңіруші орталарда қайта себу жүргізілді. Екі (тәжірибелік және бақылау) үлгілері тұнбасының қалған бөлігінен препараттар дайындалып, Циль-Нильсен бойынша бояланды. Боялған препараттардың микроскопиясы көрсеткендей барлық дайындалған тәжірибелік үлгілерде МБТ болады, препарат қосылған және бақылау үлгілерінде 10 және одан да көп таяқшалар кездеседі. Термостатта 37 °С температурада 28 күн үлгілер қайта инкубацияланды. Тәжірибелер 3 реттік қайталанумен 2 серияда жүргізілді.

ТК-1 өткір уыттылығына зерттеу 18-25 г массадағы ақ тұқымсыз тышқандарға тері астына енгізу арқылы [11, 12] протоколдарға сәйкес зерттелді.

3. Нәтижелер мен талқылау

Манних конденсациясы жағдайында 1-(3-изопропоксипропил)пиперидин-4-он **(1)** 1-(3-морфолинопропил)амин және параформмен циклдену нәтижесінде бициклді кетон - 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он **(2)** синтезделді. Күшті оксимидеуші агент қатысуымен бициклді кетон **(2)** 20 сағ спиртті ортада қыздырылып, сәйкес оксимге **(3)** дейін 91.5% жоғары шығыммен оксимирилденді. Алынған оксимді **(3)** хлорлы бензоилмен 5 сағ абсолютті бензол қатысында ацирлегенде *O*-бензоилоксимнің **(4)** 72.2 % шығыммен алынуына әкелді.



1-сызбанұсқа – Жаңа 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабцикло[3.3.1]нонан-9-он және оның туындылары синтезі: *i)* 1-(3-морфолинопропил)амин, $(\text{CH}_2\text{O})_n$, CH_3OH , HCl , CH_3COOH , 65 °C, 12 сағ; *ii)* $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, пиридин, этанол, 85-90 °C, 20 сағ; *iii)* $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, C_6H_6 , 90 °C, 5 сағ.

Бициклді кетон (2) ^1H ЯМР спектрінің 2.79-2.91 м.ү. аймағында аксиалды 2,4Н және 6,8Н дублеттер дублетінің спин-спин әрекеттесу константалары ($^2J=11.1$ Гц; $^3J=6.0$ Гц) мәндері күшті геминалды және аксиалды-экваториалды әсерлесулердің жүзеге асатындығын көрсетті. 2,4Н және 6,8Н экваториалды сигналдары 3.01 м.ү. аймағында дублеттер дублеті ($^2J=11.1$ Гц; $^3J=6.0$ Гц) түрінде байқалды. 2,4,6,8Н протондары спин-спиндік әрекеттесу константалары пиперидин сақиналарының «кресло» конформациясын қабылдайтынын айқындайды. ^{13}C ЯМР спектрде $\text{C}=\text{O}$ көміртегі атомына тиесілі әлсіз сигнал 214.5 м.ү. аймағында синглет, 1,5 С көміртегі атомдары сигналы 46.6 м.ү. аймағында дублет және 2,4 С мен 6,8 С сигналдары 58.1 м.ү. екі еселік интенсиวิตілігімен триплет түрінде көрінуі, мақсатты биспидинонның (2) алынғандығын растайды.

Бициклді оксимнің (3) ИҚ-спектрінде биспидинонға тән $\text{C}=\text{O}$ жұтылу жолағы жойылып, 1675 см^{-1} аймағында $\text{C}=\text{N}$ байланысының жұтылу жолақтары түзіледі. ^{13}C ЯМР деректері көрсеткендей $\text{C}=\text{O}$ сәйкес көміртегі атомына тән сигнал жойылып, 161.5 м.ү. аймағында $\text{C}=\text{N}$ көміртегі атомына сәйкес сигнал пайда болады. 9-жағдайдағы $\text{C}=\text{O}$ байланысын оксим тобымен алмастыру биспидинон (1) молекуласының симметриясын бұзып, C_1 мен C_5 көміртекті сигналдары бастапқы биспидинон (1) көміртегі сигналдарына қарағанда әлсіз өрісте (30.6 және 37.6 м.ү.) байқалады. Оксимнің (3) ПМР спектрінің күшті өрісінде 1Н және 5Н сигналдары 2.66 және 3.66 м.ү. жеке жеке байқалса, 9.78 м.ү. аймағында NOH тобының кеңейген сигналы пайда болады. Бұл мақсатты оксимнің синтезделгенін дәлелдейді.

Бициклді *O*-бензоилоксим (4) ИҚ спектрінде С=О байланысы мен С₆Н₅- тобына тән жұтылу жолақтары түзілсе, ¹³С ЯМР спектрінде С₉ көміртек атомы сигналы 164.2 м.ү. әлсіз өріске ығысып, С=О тобына сәйкес 171.3 м.ү. сигнал пайда болады. Фенил көміртек атомдары сигналдары 133.0, 129.5, 128.3, 127.1 м.ү. аймағында байқалады. Бұл мәліметтер бициклді *O*-бензоилоксимнің (4) түзілгендігін растайды.

Май түрінде синтезделген *O*-бензоилоксим (4) фармакологиялық зерттеулерге жіберу алдында β-циклодекстринге отырғызылды. Циклодекстриннің тотығу, ылғал мен жарық әсеріне қарсы тұрақтылыққа ынтықтығы дәрілік формаларды ұзақ сақтау, тасымалдау және оларды ағзаның мақсатты ауру орнына дейін дәлдеп жеткізу тұрғысында таптырмайтын молекулалық қасиеттер береді [10].

Жалпы генетика және цитология институтында **ТК-1** шифрімен алынған 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимінің β-циклодекстринмен кешенінің қарапайым және дәрілерге резистентті стафилокок, сальмонелла, ішек таяқшалары, туберкулез Н₃₇ Rv микобактериялар (ТМБ) түрлеріне (20 штамм Қазақстан Республикасының Туберкулез мәселелері Ұлттық орталығындағының туберкулезбен сырқаттанушыларынан сынамалар ретінде алынған) *in vitro* бактерицидтік және бактериостатикалық әсері мен өткір уыттылығы тестіленіп, нәтижелер медицина практикасында туберкулезге қарсы қолданылатын антибиотик рифампицин көрсеткіштерімен салыстырылды. Нәтижесінде **ТК-1** ≥1мкг/мл көлемінде алу грам оң (*S. aureus*) және грам теріс (*E.coli*, *S.haemolyticus*, *S.typhimurium*) микроағзаларға қарсы оң нәтиже берді. **ТК-1** туберкулез Н₃₇ Rv микобактерияларының сезімтал түріне қарсы әсер көрсетті. LD₅₀ уыттылығы (325+17.8 мг/кг) медицинада қолданылатын препарат – рифампициннен (LD₅₀ 268.0 мг/кг) 1.5 есе төмен болды.

Бактериялар штамдарына рифампицин әсерін зерттегенде оның 100-1 мкг/мл аралығындағы бактерицидтік белсенділікке ие болса, 0.1 мкг/мл ТМБ шекті өскендігі байқалды. **ТК-1** 100-5 мкг/мл аралығындағы концентрация мөлшерінде бактерицидтік белсенділігі болса, 2 мен 1 мкг/мл аралығында төменгі шектеулі өсім болатындығы анықталды.

Осыған сәйкес, **ТК-1** препараты 5-2 мкг/мл концентрациялары мәндерінде жабайы сезімтал ТМБ қатысты бактерицидтік қасиеті бар екендігі нақтыланды.

4. Қорытынды

ТК-1 зертханалық белгісімен 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимі β-циклодекстринмен кешенінің биологиялық белсенділігі зерттеліп, LD₅₀ уыттылығы рифампициннен 1.5 есе төмен болатындығы анықталды. Биологиялық зерттеу нәтижесінде туберкулезге қарсы белсенділік көрсеткен

3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он *O*-бензоилоксимінің β-циклодекстринмен кешені одан ары қарай тереңдетілген биозерттеулерге кандидат қосылыс ретінде ұсынылды.

Қаржыландыру: Бұл зерттеу Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым комитетімен қаржыландырылған (грант № AP22685628).

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

СИНТЕЗ И БАКТЕРИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БИСПИДИНОНА

Тогызбаева Н.А.¹, Искакова Т.К.², Малмакова А.Е.^{3,4}*

¹Кызылординский университет имени Коркыт Ата, Кызылорда, Казахстан

²Satbayev University, Алматы, Казахстан

³Институт химических наук имени А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан

⁴Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан

*E-mail: malmakova@mail.ru

Резюме. Введение. Учитывая то, что за последние десятилетия не было разработано новых противотуберкулёзных препаратов, а также тот факт, что туберкулёзная палочка обладает особыми свойствами повышенной восприимчивости при изменении условий её жизнедеятельности в организме человека, это подчёркивает важность синтеза новых противотуберкулёзных средств. Экспериментальные результаты, полученные в ходе исследований, обогащают новейшей информацией о современной химии развития и антибактериальной активности перспективного класса химических соединений - производных биспидинов. Полученное нами соединение обладает бактерицидной активностью и может стать основой для разработки нового отечественного безопасного препарата. *Целью данной работы* является изучение физико-химических и биологических свойств новых биспидинов. *Результаты и обсуждение.* Биспидион синтезируется в условиях конденсации Манниха и далее нагреваясь в спиртовой среде в присутствии гидрохлорида гидроксилламина и пиридина оксимилируется до соответствующего оксима с высоким выходом 91.5%. Нагреванием оксима получают целевой *O*-бензоилоксим с выходом 72.2%. β-Циклодекстриновый комплекс *O*-бензоилоксима (ТК-1) исследован на *in vitro* бактерицидные свойства. *Вывод.* *O*-Бензоилоксим (ТК-1) зарекомендовал себя как высокоактивное соединение в серии экспериментов, изучающих бактерицидную активность в отношении штаммов диких чувствительных микобактерий туберкулеза. Результаты исследования острой токсичности после однократного подкожного введения мышам белой породы показали, что *O*-бензоилоксим представляет собой соединение с низкой токсичностью по сравнению с рифампицином.

Ключевые слова: производные биспидинона, *O*-бензоилоксим, комплексирование, местная бактерицидная активность, острая токсичность.

<i>Тогызбаева Нурида Абылқайровна</i>	<i>Кандидат химических наук</i>
<i>Искакова Тыныштық Кадыровна</i>	<i>Доктор химических наук, профессор</i>
<i>Малмакова Айгүл Ербосыновна</i>	<i>PhD, ассоциированный профессор</i>

Әдебиеттер тізімі

1. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2006, 10, 460–462.
2. World Health Organization. 2016. *Global Tuberculosis Report 2016*. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization, Geneva, Switzerland.

3. Yee D., Valiquette C., Pelletier M., Parisien I., Rocher I., Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 167(11), 1472-7. DOI: 10.1164/rccm.200206-626OC.
4. Malmakova A.E., Yu V.K., T.K. Iskakova. Study of the physicochemical and biological properties of a new bispidine with a morpholine fragment. *Chem. J. Kaz.*, **2024**, 3(87), 5-13. DOI: 10.51580/2024-3.2710-1185.28
5. Neborak E. V., Kaldybayeva A.B., Bey L., Malmakova A.Y., Tveritinova A.S., Hilal A., Yu V.K., Ploskonos M. V., Komarova M. V., Agostinelli E. Anticancer cytotoxic activity of bispidine derivatives associated with the increasing catabolism of polyamines. *Molecules*, **2022**, 27, 3872. DOI: 10.3390/molecules27123872.
6. Kaldybayeva A.B., Yu V.K., Malmakova A.E., Li T., Ten A.Y., Seilkhanov T.M., Praliyev K.D., Berlin K.D. Novel complexes of 3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3,7-diaza-bispidines and β -cyclodextrin as coatings to protect and stimulate sprouting wheat seeds. *Molecules*, **2022**, 27, 7406. DOI: 10.3390/molecules27217406.
7. Breuning M., Steiner M., Mehler C., Paasche A., Hein D. A flexible route to chiral 2-endo substituted 9-oxabispidines and their application in the enantioselective oxidation of secondary alcohols. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, No. 3, 1407–1410. DOI: 10.1021/jo802409x
8. Parthiban P., Kabilan S., Ramkumar V., Jeong Y.T. Stereocontrolled facile synthesis and antimicrobial activity of oximes and oxime ethers of diversely substituted bispidines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, No. 22, 6452–6458. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.09.079
9. Balaji G.L., Rajesh K., Janardhan R., Vijayakumar V. Synthesis of novel 9-((arylidene)hydrazono)-2,4,6,8-tetrakis(4-methoxyphenyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane azines as potential antibacterial agents. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, No. 9, 6497–6509. DOI: 10.1007/s11164-014-1756-9
10. Bungaruang L., Gutmann A., Nidetzky, B. β -Cyclodextrin improves solubility and enzymatic C-glucosylation of the flavonoid phloretin. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 358(3), 486–493. DOI: 10.1002/adsc.201500838
11. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Методические рекомендации по доклиническому изучению противосудорожной активности лекарственных средств. Москва, ЗАО «Гриф и К», 2012, 339-340 с.
12. Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development - 2nd ed. UNDP/World Bank/WHO Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases (TDR), 243 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/66894>.

References

1. Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for global tuberculosis control. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, **2006**, 10, 460–462.
2. World Health Organization. 2016. *Global Tuberculosis Report 2016*. WHO/HTM/TB/2016.13. World Health Organization, Geneva, Switzerland.
3. Yee D., Valiquette C., Pelletier M., Parisien I., Rocher I., Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, 167(11), 1472-7. DOI: 10.1164/rccm.200206-626OC.
4. Malmakova A.E., Yu V.K., T.K. Iskakova. Study of the physicochemical and biological properties of a new bispidine with a morpholine fragment. *Chem. J. Kaz.*, **2024**, 3(87), 5-13. DOI: 10.51580/2024-3.2710-1185.28
5. Neborak E. V., Kaldybayeva A.B., Bey L., Malmakova A.Y., Tveritinova A.S., Hilal A., Yu V.K., Ploskonos M. V., Komarova M. V., Agostinelli E. Anticancer cytotoxic activity of bispidine derivatives associated with the increasing catabolism of polyamines. *Molecules*, **2022**, 27, 3872. DOI: 10.3390/molecules27123872.
6. Kaldybayeva A.B., Yu V.K., Malmakova A.E., Li T., Ten A.Y., Seilkhanov T.M., Praliyev K.D., Berlin K.D. Novel complexes of 3-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]-3,7-diaza-bispidines and β -cyclodextrin as coatings to protect and stimulate sprouting wheat seeds. *Molecules*, **2022**, 27, 7406. DOI: 10.3390/molecules27217406.
7. Breuning M., Steiner M., Mehler C., Paasche A., Hein D. A flexible route to chiral 2-endo substituted 9-oxabispidines and their application in the enantioselective oxidation of secondary alcohols. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, No. 3, 1407–1410. DOI: 10.1021/jo802409x

8. Parthiban P., Kabilan S., Ramkumar V., Jeong Y.T. Stereocontrolled facile synthesis and antimicrobial activity of oximes and oxime ethers of diversely substituted bispidines. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, No. 22, 6452–6458. DOI: 10.1016/j.bmcl.2010.09.079

9. Balaji G.L., Rajesh K., Janardhan R., Vijayakumar V. Synthesis of novel 9-((arylidene)hydrazono)-2,4,6,8-tetrakis(4-methoxyphenyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane azines as potential antibacterial agents. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, *41*, No. 9, 6497–6509. DOI: 10.1007/s11164-014-1756-9

10. Bungaruang L., Gutmann A., Nidetzky, B. β -Cyclodextrin improves solubility and enzymatic C-glucosylation of the flavonoid phloretin. *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *358*(3), 486–493. DOI: 10.1002/adsc.201500838

11. Mironov A.N. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. Metodicheskie rekomendacii po doklinicheskomu izucheniyu protivosudorozhnoj aktivnosti lekarstvennykh sredstv. Moskva, ZAO «Grif i K», **2012**, 339-340.

12. Handbook: good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development - 2nd ed. UNDP/World Bank/WHO Special programme for research and training in tropical diseases (TDR), 243 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/66894>.