

NEWS

OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF KAZAKHSTAN
SERIES CHEMISTRY AND TECHNOLOGY

ISSN 2224-5286

Volume 2, Number 410 (2015), 5 – 17

BIOLOGICAL PROPERTIES OF 3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANE DERIVATIVES

K. D. Praliev, T. K. Iskakova, A. Ye. Malmakova

ISC «Institute of Chemical Sciences named after A. B. Bekturov», Almaty, Kazakhstan.

E-mail: praliyev@mail.ru; tynyshtyk53@mail.ru; malmakova@mail.ru

Key words: azaheterocycles, piperidine derivatives, 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one, biological properties.

Abstract. The main achievement of the chemistry of six-membered saturated azaheterocycles consists in high biological activity of a broad spectrum of activity and almost useful properties. The combination of a piperidine cycle with the radicals of different chemical nature considerably defines the properties of the molecules, therefore the search for biologically active substances in a number of the piperidinepolyfunctional derivatives is intensively carried out. The main criteria for the selection of key synthons are: the availability of the technology, including the simplicity of synthesis and low cost of initial reactants, and, most importantly, the presence in the molecule of the reactive centers. Bicyclic analogues of piperidine are of a great interest due to wide range of their pharmacological action. The analysis of the patent and scientific literature has shown that a wide range of biological activity of bicyclic piperidine derivatives is the main cause of increased attention to this class of compounds.

УДК 547.834.3+541.69

3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

Қ. Ж. Пірәлиев, Т. Қ. Ысқақова, А. Е. Малмакова

«А. Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдар институты» АҚ, Алматы, Қазақстан

Тірек сөздер: азгетероциклдер, пиперидин туындылары, 3,7-дизабикло[3.3.1]нонан-9-он, биологиялық қасиеттер.

Аннотация. Пиперидин қосылыстары химиясы – перспективті және қарқынды дамыған заманауи гетероциклдер химиясының бір бөлімі. Гетероциклдер химиясында алты мүшелі қаныққан азгетероциклдер химиясының артықшылығы кең спектрлі жоғары биологиялық әсерінің болуында. Олардың практикалық қолданбалы қасиеттері өте ауқымды. Пиперидон сақинасына әртүрлі химиялық табиғатты радикалдар енгізу молекула қасиеттеріне күшті әсер етеді. Қазіргі кезде пиперидиннің полифункционалдық туындылары ішінен биологиялық белсенділігі бар қосылыстар іздестіру қарқынды жүргізілуде. Қажетті синтондарды таңдаудың басты белгісіне олардың технологиялық қолжетімділігі жатады. Оларды синтездеу қарапайым жолмен жүзеге асырылады. Реакцияда қолданылатын бастапқы материалдар бағасы арзан. Бастысы, осы қосылыстар молекуласында реакцияласуды арттыратын белсенді орталықтар бар. Пиперидиннің бициклді аналогтары фармакологиялық әсерлерінің кең ауқымдылығына байланысты үлкен қызығушылық туғызады. Биспидиндер класының гетероциклді орынбасушылы қосылыстарының табиғи және синтетикалық өкілдері жоғары әсерлі физиологиялық белсенділікке ие. Олардың арасынан спазмолитикалық, анестезирлеуші, антиаритмиялық және тағы басқа биологиялық қасиеттері бар қосылыстар табылған. Олар болашақта медициналық практикада препараттар ретінде қолданылу мүмкіндігі өте жоғары. Төменде патенттік және ғылыми әдебиеттерге шолу жүргізілген. Сараптама бициклді пиперидин туындыларының биологиялық белсенділігі осы класс қосылыстарына қызығушылық артуына басты себебі болатындығын көрсетеді.

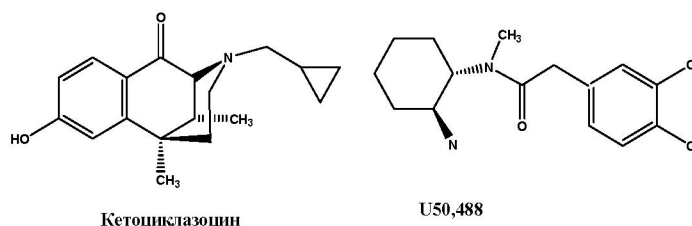
Опиаттар – көп зерттелген табиғи қосылыстар класы. Белгілі опиат морфин анальгезиялық әсері бойынша үлкен тарихқа ие [1].

Опиоидты анальгетиктер – ауыр клиникалық ауырсынуларды жазатын маңызды агенттер, бірақ олардың көптеген жанама әсерлері қолданылу аумағын шектейді. Әсері күшті препараттарды дайындау, созылмалы ауруды емдеуде фармацевтикалық зерттеулер бағытының негізі болып қалуда. Морфин сияқты опиоидты (наркотикалық) анальгетиктердің маңыздылығы жоғары болса да, дәрілердің клиникалық параметрлерінде қатерлі салдар әсерлері жиі кездеседі [2]. Тыныс алуды төмендету, толеранттық, іш жүрмеу, тәуелділік пен жүрек айну сияқты морфин препаратына тән қолайсыз әсерлер заңды тіркелмеген опиоидтардағы (диацетилморфин немесе героин) [3] негізгі кездейсоқ оқиғалар болып табылады, бірақ мұндай жағдайлар терапевтикалық опиаттармен клиникалық жағдайларда қатаң бақыланады.

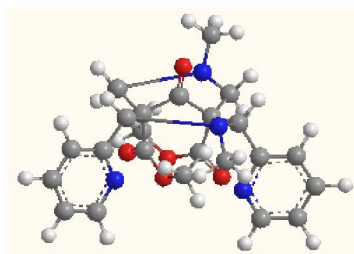
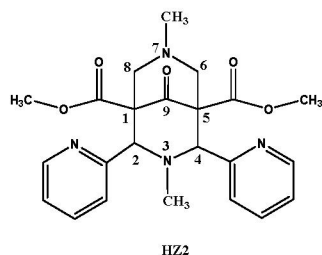
Күшті препараттардың осындай жанама әсерлері мен ісік ауруы немесе ота жасау әсерінен туындайтын күшті ауырсынуды жазатын қосылыстарға деген сұраныстың қарқынды артуы әсерлілігі жоғары жаңа дәрілік препараттар жасауға түрткі болады.

Ауыруды жансыздандыру мәселесінде үш типті мю-, дельта- және каппа-опиоидты рецепторларға [сәйкесінше MOR (μ), DOR (δ) мен KOR (κ)] ұқсас қасиетті, таңдамалылығы жоғары жаңа қосылыстар синтездеу маңызды [4]. Алғашқы ашылған кезінен-ақ KOR-агонистері тәуелділік, төзімділіктің төмендеуі мен тыныс алудың кедергілері сияқты жағымсыз қасиеттерден ада екендігі анықталған, сондықтан осы қосылыстар үлкен көлемде күшті анальгетиктер түрінде қолданылады.

Кетоциклазоцин ең алғашқы пептид емес KOR антагонист бензоморфаннан тарайтын қосылыс, оған k-опиоид деген ат берілген. Ол KOR ретінде аз ғана артықшылықтары бар [5, р. 531]. Өткен ғасырдың 70-жылдарының бас кезінде акрилацеамид туындыларының KOR-ға жоғары аффиндігі олардың жоғары селективтілігін көрсетті, яғни олар басқа опиоид рецепторларының түрлеріне ұқсамайды. Мысалы, алғашқы акриламидтердің бірі U-50,488-да тыныс алуды төмендету, іш жүрмеу мен толеранттық сияқты жанама әсерлер жоқ [6].



Алайда отадан кейінгі клиникалық зерттеулер кезінде осы қатардың алғашқы қосылыстары спирадолин мен енадолин дисфория мөлшері шектеулігі үшін тоқтатылған [7]. Қазіргі кезде орталық жүйке жүйесімен байланысты жанама әсерлерді болдырмау үшін ревматоидты артритті емдеу үшін қолданылатын асимадолин сияқты перифериялық әсерлі KOR агонистерді асқынған гипералгезияда қолдану қызығушылық туғызады. 2,4-Ди-2-пиридин орынбасқан 3,7-диметил-3,7-диаза-9-оксо-бицикло[3.3.1]нонан-1,5-дикарбоксилат HZ2KOR-ға өте ұқсас, жоғары әсер ету белсенділігі морфинмен салыстыра отырып, ревматоидты артритті емдеуде тестіленді [8, 9].



Белсенді конформация

Қарқынды фармакологиялық және токсикологиялық зерттеулер HZ2 қосылысының [5, р. 531] әсер ету уақытының ұзақ, биологиялық қолжетімділігі өте жоғары, тыныс алу күйзелісі мен тәуелділігі жоқ, іш жүрмеу потенциалы морфиннен 4 есе аз екендігі анықталды. Бірақ тоқтаусыз

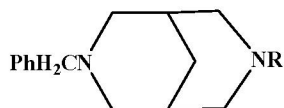
құсулар HZ2 клиникалық зерттеулерге жіберуге тоқтатты. Бұл жаңалық қосымша әсерлері төмен, әсіресе, құсу сияқты әсерсі жоғары белсенділікке ие анальгетиктер табу үшін фармакофор іздеу мен құрылым-белсенділік қатынасын зерттеуге әкелді. Бицикло[3.3.1]нонандардың белсенді конформациясын анықтау үшін белгілі KOR-агонитеріне жататын кетоциклозоцин, арилацетамид қосылыстары мен кейбір аналогтары конформациялық жағдайлары, молекулалық электростатикалық потенциалы, молекулалық гидрофобты потенциалы мен сутектік байланыс потенциалы бойынша HZ2-мен салыстырылды. Құрылым-байланыс қатынасынан алынған протондалған HZ2-нің кресло-ванна конформациясы C₉ карбонил тобы мен N7 H тобының (протондалған) параллель бағытта аз дегенде бір ароматты сақинамен фармакофорлық жағдайда байланысуымен түсіндіріледі.

Жүйелік түрлендіру құрылым-белсенділіктің өзара байланысын зерттеу үшін 2,4-ди-арил орынбасқан бицикло[3.3.1]нонан-9-он 1,5-дикарбоксилат қаңқасы екі сатылы Манних реакциясы бойынша 1 моль біріншілік амин, 2 моль арил альдегид пен 1 моль диметил оксоглутарат интермедиат пиперидон алу үшін қолданылды. 1 моль пиперидонның 2 моль формальдегид пен 1 моль біріншілік аминдермен метанолды ортада конденсациялануынан сәйкес диазабициклононандар синтезделді. Бициклдік жүйенің мықтылығына қарамастан, стереохимиясы зерттелді, себебі фармакологиялық элементтердің кеңістіктік орналасуы KOR-ға ұқсас болғандықтан қызығушылық туғызды. Boat-chair, chair-chair және chair-boat конформацияларының цис-транс пен арил сақинасына байланысты айналу изомерлері байқалды [10, 11]. Осы жерде барлық изомерлер жоғарыда айтылған фармакофорлы үлгінің көрінісі бола алмайды. Кресло-ванна цис-орналасқан диазабициклононандар KOR-ға ұқсастық көрсетпегенін атап айту керек. 2 мен 4 жағдайдағы пиридин сақинасы п-метокси-, м-гидрокси- мен м-фтор орынбасқан фенил сақинасымен өзгерткенде k-рецепторына ұқсастық жойылмаған [12], N3 азот атомын тек сутегімен немесе метил тобымен ауыстырғанда ғана аффиндік сақталды. Осы жағдайдағы орынбасушының көлемін үлкейткенде, аффиндік мүлде жойылған, бақылау N7 орынбасушыны ұлғайту арқылы да жүргізілді. Бірақ 7-жағдайды екі еселік қатынаспен метилдегенде негізінде перифериялық KOR-мен байланысатын белсенді қосылыс түзілді, оған тереңірек фармакологиялық зерттеулер жүргізілуде.

Spartium scoparium мен Leguminosae genista бөліп алынған өсімдік алколоидтары спартеин жүрек аритмиясы бар үлгілерге аритмияға қарсы әсерлер көрсетеді [13].

Хинидиннің жүрек соғысын қалыпты ұстап тұратын әсерлі дәрілік зат ретінде ашылған кезден бастап, құрылымдық ұқсас қосылыстар жүрек аритмиясын басқарудың клиникалық жағдайларында кеңінен қолданылады.

Антиаритмиялық қосылыстардың ең маңызды «амидтік түр» құрылымдық категориясына прокаинамид, лидокаин, дизопирамид пен көптеген эксперименталды қосылыстар жатады. Бұл категория агенттері қасиеттері амид пен амид сияқты функционалды топтары бар болуымен сипатталады. N,N-Диорынбасқан бензил сақинасы бар биспидиндердің антиаритмиялық белсенділігі жоғары. Бірақ қосылыстар жақсы қасиеттер көрсетсе де, жоғары уыттылығы байқалды. LD/ED қатынасы 2,0-ден төмен болды. Уыттылық әсерін төмендету үшін бензил тобы бензоил тобымен алмастырылды. **1.1 а,б** орынбасушыларындағы алмастыру эффектісінің қаншалықты бензамидтің ароматты сақинасына әсері зерттелді.

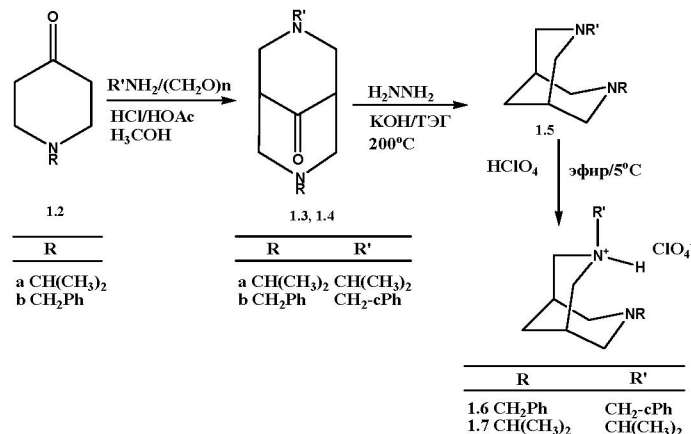


1.1 а, R = CH₃
б, R = n-C₄H₉

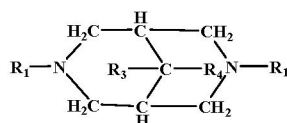
Зерттеу [14] «амидтік түр» аналогы нәтижесінде антиаритмиялық белсенділігі сақталып, уыттылығы алдыңғы қосылыспен салыстырғанда 2 еседен артық төменейтінін көрсетті.

Қазіргі кезде кең таралған антиаритмиялық заттардың әсер ету механизмі (мембраналық кардиомиоциттердегі ионды каналдар бөлігін оқшаулау) бойынша классификациясын 30 жылдан астам уақыт бұрын E. Vaughan Williams жасап, B. Singh пен D. Harrison толықтырды. Осы агенттер белсенділігі I-IV класқа жіктелді. Лидокаин I класс антиаритмигіне жатады, сондықтан ол аритмия

емдеуде қолданылатын агент ретінде тандалды. 3,7-Дигетеробицикло[3.3.7]нонан-9-он Манних реакциясы бойынша синтезделді. Реакция жүргізу барысында екінші эквивалент параформальдегидті қосқанда өнімнің шығымы 70% құрады. **1.3 а** мен **1.4 б** кетондарынан Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында **1.5 а** мен **1.5 б** аминдері синтезделді:

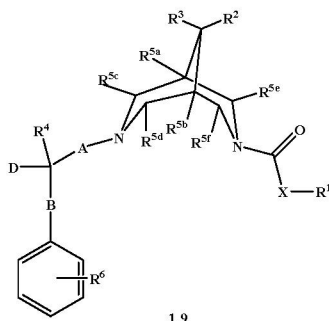


Бұл реакцияның шығымдылығы жоғары болды. Алынған биспидиндер қатысында алынған қосылыстар стандарт ретінде лидокаинмен салыстырылып, олардың арасынан антиаритмиялық белсенділігі жоғары заттар табылды [15]. Аритмияны болдырмау мен емдеу кезінде әсіресе алдыңғы жүрек бөлігі мен жүрек қарыншасы аритмиясы кезінде қолдану жақсы нәтижелерге әкелді [16].



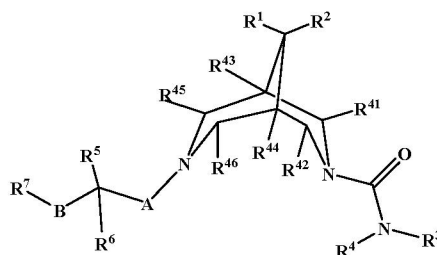
- 1.8a R₁ = n-C₄H₉, R₂ = n-C₄H₉, R₃ = CH₃, R₄ = CH₃;
 1.8b R₁ = n-C₆H₁₃, R₂ = n-C₄H₉, R₃, R₄ = -(CH₂)₄;
 1.8c R₁ = -CH₂-C₆H₄-CH₂-, R₂ = -CH₂-C₆H₄-CH₂-, R₃, R₄ = -(CH₂)₄;
 1.8d R₁ = n-C₆H₁₃, R₂ = CH₃, R₃ = C₂H₅, R₄ = C₂H₅;
 1.8e R₁ = n-C₄H₉, R₂ = CH₂-C₆H₄-CH₂-, R₃ = CH₃, R₄ = CH₃;
 1.8f R₁ = n-C₄H₉, R₂ = CH₂-C₆H₄-CH₂-, R₃ = CH₃, R₄ = CH₃.

Антиаритмиялық қасиетке ие қосылыстар ретінде медицинада қолданылуы мүмкін. Мұндай қосылыстар миокардтың оттегі тұтынуына әсер етіп, антиаритмиялық әсер көрсетті. Фармакологиялық әсері 0,1-10 мг/кг құрады [17].



Жүрек аритмиясы жүрек импульсінің қалыпты жағдайдан жылдамдығы, жиілігі, қайталануын бұзып, стимуляция аномальдігінің реттілігін туғызады. Клиникалық көзқарас бойынша аритмияны туындау орнына, қысқару жиілігіне байланысты жіктеуге болады.

Өткізу жылдамдығын төмендету жолымен әсер ететін (I класс аритмияға қарсы дәрі-дәрмектер) жүрек аритмиясын емдейтін «дәстүрлі» аритмияға қарсы дәрі-дәрмектердің кейбір клиникалық зерттеулердің оңды емес нәтижелері QT-аралығын ұзартып, жүрек реполяризациясын таңдамалы азайтатын қосылыстар дәрі-дәрмектерін жасауға бағыттады. III класс аритмияға қарсы дәрілер жүрек өткізгіштігіне әсер етпей, әсердің транс-мембранды потенциалы (сыртқа бағытталған K^+ тоқтарын блоктау немесе иондар тоқтарының ішкі бағытының жоғарылауы арқылы туындайды) мен рефракторлы периодтың ұзақтығын ұзартатын дәрі-дәрмектер ретінде анықталады.

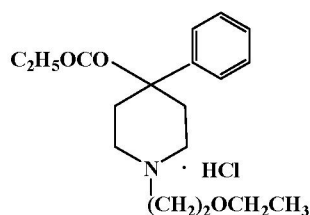


1.10

Реполяризацияны баяулату жолымен әсер ететін (III класс немесе басқа) қазірге дейін белгілі дәрілердің басты кемшілігі *torsades de pointes* («пируэт» жүрек қарыншасы тахикардиясы) сияқты кейде өлімге соқтыратын проаритмияның ерекше түрін көрсетеді. Эффективті антиаритмиялық дәрілерді қабылдау кезіндегі сақтық шараларын қамтамасыз ету басты талап етілетін мәселені шешу осы жағдайды (сонымен бірге фенотиазиндер, трициклді антидепрессанттар, антигистаминдермен антибиотиктер сияқты жүректікі емес дәрілерді еккен кезде де байқалды) қауіпсіздік бойынша минимумға дейін жеткізу болып табылады. Ойламаған жерден өнертапқыш авторлардың биспидин негізіндегі жаңа қосылыстар тобы электрофизиологиялық белсенділік көрсетті. Бұл қасиет оларды жүрек аритмиясы кезінде тиімді екендігін айғақтай түседі [18].

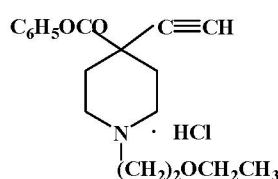
Көптеген жылдар «А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында синтетикалық препараттар мен табиғи биологиялық белсенді органикалық заттардың фармакофорлы фрагменті азагетероциклдерді синтездеуге ерекше көңіл бөлініп келеді. Синтезделген азагетероциклдер арасынан биологиялық белсенділікке ие, практикалық қызығушылық туғызатын заттар көптеп анықталды.

Зерттеулер барысында пиперидин сақинасындағы азот атомында этоксиэтил орынбасушы радикалға ие просидол (1-(2-этоксипропил)-4-фенил-4-пропионилпиперидин гидрохлориді) (1.11) [19-22], казкаин (1-(2-этоксипропил)-4-этинил-4-бензоилпиперидин гидрохлориді) (1.12) анальгетикалық, анестетикалық және антиаритмиялық белсенділіктері бар қосылыстар синтезделді [23, 24].



Просидол

1.11



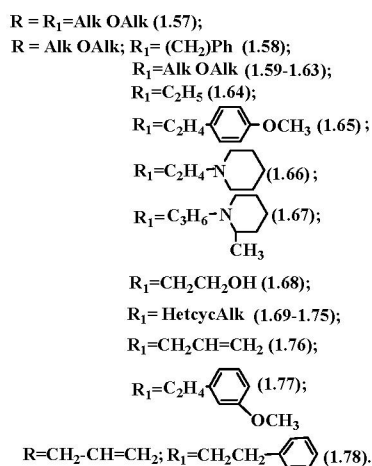
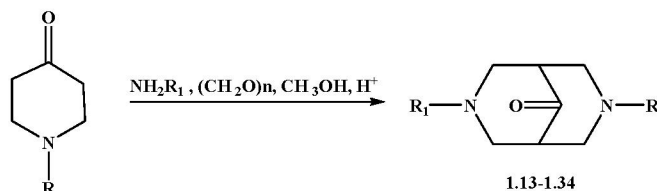
Казкаин

1.12

Осы препараттардың күшті фармакологиялық қасиеттері олардың жаңа туындыларына деген қызығушылықты арттыра түсті.

Қазіргі кезде синтетикалық нәзік органикалық химияның дамуы азагетероциклдерді синтездеудің жаңа бағытын жасауға, белгілі жолмен қажетті азагетероциклдерге айналдырылатын қосылыстардың кең көлемді алынуына мүмкіндік береді. Сол себепті қол жетімді 1-(N-алкоксиалкил)пиперидин-4-ондар әр түрлі 3-алкоксиалкил-7-гетероциклалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар алуда сәтті пайдаланылды.

Амин бар азот атомына түрлі тізбек ұзындықты алкоксиалкилді орынбасушыларды қосу арқылы пиперидин сақинасын күрделендіру зерттеушілердің болжамы бойынша, жансыздандырғыш әсерді сақтап қалады, немесе арттыра түседі. 1-(N-алкоксиалкил)пиперидин-4-онды сірке-метанолды ортада жағдайында формальдегид пен біріншілік аминдермен Манних реакциясы бойынша конденсациялануы кезінде 60-85% шығымды 3,7-диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар (1.13-1.34) алынды [25-33].



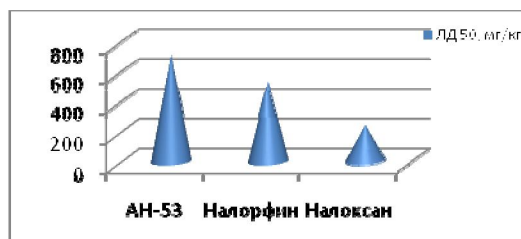
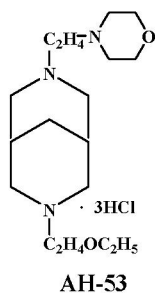
Солардың ішінен ерекше қызығушылық туғызғаны 3-алкоксиалкил орынбасушысы бар 7-алкоксиалкил және 7-гетероциклилалкил-R-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонандар [34-41] туындылары болды. Синтезделген қосылыстар ішінен жоғары фармакологиялық белсенділікке ие тереңірек зерттеуді қажет ететін заттар анықталған.

3-(2-Этоксизтил)-7-бензил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан оксалаттары спартеинге құрылымдық жағынан ұқсас болса да, лидокаинға қарағанда уыттылығы төмен болуымен ерекшеленіп, антиаритмикалық белсенділік көрсеткен. N-Алкоксиалкил орынбасушыларының бірін N-бензилге алмастыру антиаритмикалық әсерді [38, 5 б.] одан әрі жоғарылата түсті.

Синтезделген қосылыстардың ішінен Ренье үлгілерінде жергілікті анестетикалық әсер бойынша 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан оксалатының биологиялық белсенділігі өте жоғары болып шықты [42, 43]. Екі этоксизтил орынбасарларының бірін 2-морфолиноэтил орынбасарымен ауыстырған кездегі әсер ету ұзақтығын (толық анестезияның ұзақтығы – 131 мин, жалпы – 183 мин) 3,7-ди(2-этоксизтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның әсер ету ұзақтығымен (толық анестезия ұзақтығы – 160,0 мин, жалпы – 177 мин) салыстырғанда елеулі айырмашылық байқалмайды.

Морфин интоксикациясын жылдам төмендету үшін 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан тригидрохлоридінің β -циклодекстринмен комплексі термиялық тітіркендірілген тышқандарға егілді. Фармакологтар зерттеулерінің мәліметтері көрсеткендей 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан тригидрохлоридінің β -циклодекстринмен комплексінің (LD_{50} 720 мг/кг) уыттылығы *налорфиннен* 1,3 есе және *налоксоннан* 3 есе аз болды (1-сурет). 3-(2-Этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан тригидрохлориді мен налорфинді енгізгеннен соң тыныс алудың бастапқы қалпына келуі 1 сағ соң көрініп, 2 сағ сақталды.

In vitro тәжірибелері кезінде электростимуляция кезінде теңіз шошқасының ішегіне 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан тригидрохлориді ($2 \cdot 10^{-8}$ М) ішек



1-сурет – АН-53, налорфиннің және налоксанның салыстырмалы өткір уыттылығы

кимасы ұзындығының азаюына морфиннің қорғаушы әсерін 70% азайтты, тура осындай концентрацияда налоксан морфин ингибирлеген ішек қысқартуды 114% бастапқы жағдайға әкелді.

Налоксон опиаттар антагонисті әсерімен салыстырғанда 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан тригидрохлоридінің әсері төмен. 3-(2-Этоксизтил) орынбасушылы 7-арилалкил- мен 7-гетероциклалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонандар қатарының кей қосылыстары аритмияға және бактерияға қарсы белсенділікке ие [44, 45], сонымен бірге биспидинонның бұл туындыларының биологиялық белсенділігі ауқымының жоғарылығын атап айту керек. Солардың арасынан жаңа биологиялық қасиетке ие препараттар іздестіру әлі де маңыздылығын жоғалтпаған.

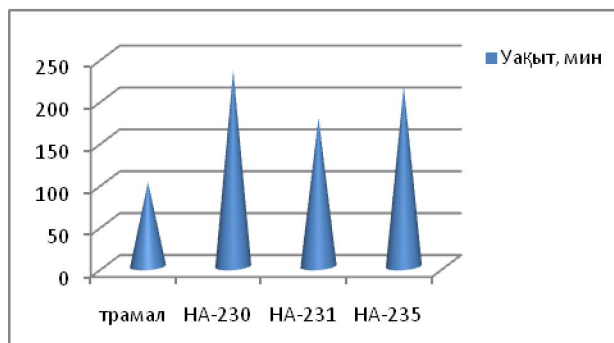
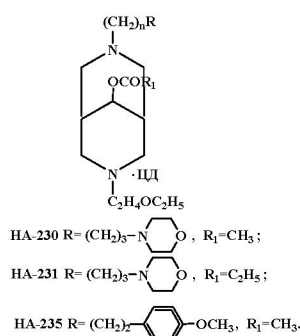
Бициспидиндердің екіншілік спирттерінің күрделі эфирлері ішінен фармакологиялық әсерлілігі бар қосылыстар анықталды. 3-(2-Этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-ацетокси- мен 3-(2-этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-пропионилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонандардың β-циклодекстринмен комплексті кірістіру күшті анальгетикалық қасиет көрсетті.

3-(2-Этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанның толық және жалпы анальгезия ұзақтығының көлемі 189 мин және 234 мин, 3-(2-этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-пропионилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан үшін 144 мин және 177 мин, 3-(2-этоксизтил)-7-[2-(4-метоксифенил)этил]-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан үшін 183 мин және 215 мин құрады, қосылыстар белсенділігі трамалдың белсенділігінен 2-3 есе артып, алайда пайдаланғанда толық анальгезиялық әсер көрінбейді. Жалпы анальгезия мәні бойынша 3-(2-этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанның β-циклодекстринмен комплексі 3-(2-этоксизтил)-7-(3-морфолинопропил)-9-пропионилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанның β-циклодекстринмен комплексіне қарағанда белсенді екендігі көрінді. Уыттылығы бойынша екеуінің де улылығы өте төмен.

Пиперидин циклінің төртінші жағдайында фенил орынбасушының болуы анальгетикалық қасиетті арттырады. Сәйкесінше бұл қасиет «Tail-flick» үлгісінде 3,7-гетероциклоалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонандардың туындылары фенил спирті күрделі эфирінің анальгетикалық әсерін зерттеу кезінде байқалды. 9-Фенил-9-ацилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонандардың тоғызыншы жағдайына фенил орынбасушысын енгізу анальгетикалық әсерді туғызған [30, 24 б.; 40, 5 б.; 41, 7 б.]. 3-(2-Этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан диоксалаты, 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-пропионилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан оксалаты мен 3-(2-этоксизтил)-7-(2-пиперидилэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан диоксалаты анальгетикалық күшті әсерге ие екендігі анықталды.

2-суреттен көрініп тұрғандай, эталон препарат трамалдан анальгетикалық әсер ұзақтығы 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан диоксалаттікі 1,6 есе, 3-(2-этоксизтил)-7-(2-пиперидилэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан диоксалаттікі 1,7 есе, 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан оксалаттікі 2,4 есе артық.

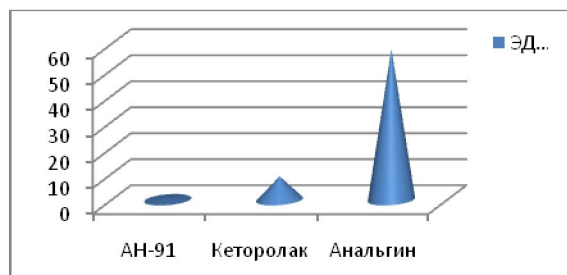
Қорыта айтқанда, фенил спиртінің пропион эфирі 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан оксалаты-ның сірке эфиріне қарағанда 3-(2-этоксизтил)-7-(2-морфолиноэтил)-9-фенил-9-ацетокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан диоксалаты жоғары анальгетикалық белсенділік танытады.



2-сурет – 3,7-Диорынбасқан-9-ацилокси-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның β-циклодекстринмен комплекс кірістірулерінің жалпы анальгезиясының ұзақтығы

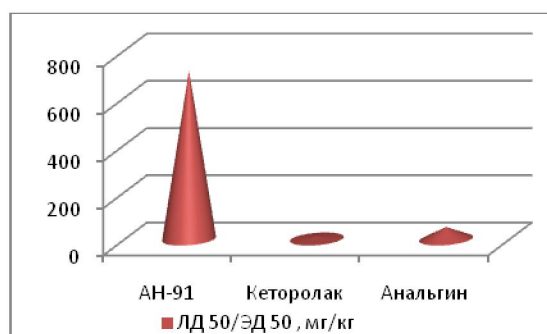
Нашақорлық – дүниежүзі бойынша кең етек алған денсаулық сақтаудың өткір мәселелерінің бірі. Наркотикалық заттарды қарқынды қолдану себебінен жыл сайын өлім құшатын нашақорлар саны жылдан жылға өспесе кемімеуі қоғамда қатты алаңдаушылық туғызады. Биспидиндердің гетероциклді қосылыстарының қолдану спектрінің кеңдігі олардың арасынан антиопиатты анальгетиктер іздесіруге ойландырады. Сондықтан 3-(2-этоксизтил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның β-цикло-декстринмен комплексі (АН-91) осы бағытта зерттеуге ұсынылды. Фармакологиялық зерттеулер кезінде қосылыс ультрогенді әсері жоқ қызуды түсіретін, қабынуды басатын әрі белсенділік уыттылығы төмен антиопиатты анальгетик болып шықты [46].

Химиялық («корч» тесті) пен механикалық (Ранделл-Селитто әдісі) тітіркендіру әдістерімен комплекстің анальгетикалық әсері зерттелді. Химиялық тітіркендіру кезінде 3-(2-этоксизтил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның β-циклодекстринмен комплексінің ауыруды сездірмейтін әсері (ЭД₅₀) анальгетикалық белсенділігі кеторолактан 12,9 есе, ал анальгиннен 82,9 есе күштілігі жайында мәліметтер алынды және 3-суретте келтірілген.



3-сурет – Химиялық әсер кезінде АН-91 және стандартты препараттар белсенділігі

4-суреттегідей сәйкесінше 3-(2-этоксизтил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нонан-9-онның β-циклодекстринмен комплексінің фармакологиялық әсерінің индексі мәні (LD₅₀/ED₅₀–714,3) кеторолак 64,3 есе және анальгинменсалыстырғанда, 13,8 есе жоғары екендігі анықталды.



4-сурет – Химиялық тітіркендіру стандартты препараттар мен АН-91 фармакологиялық әсерінің көлем индексі

Жануарлардың қабынған ұлпасын механикалық тітіркендіру кезінде LD₅₀-ден 1/5 мөлшерлі қосылыспен ауыруды бақылауға қарағанда («орташа» анальгезия) 50% жоғары, ортофенмен салыстырғанда 16,6 % және кеторолакпен салыстырғанда 33,3% төмен болды.

«Экссудативті перитонит» тесті бойынша комплекстің қабынуды басу әсері тексеріліп, әсер ортофен әсерінен күшті екендігі анықталды. Оның эквивалентті мөлшері егеуқұйрықтың табиғи каррагенинді ісігі үлгісіне ортофен деңгейіндей әсер етті. Денедегі қызуды түсіру мәні LD₅₀ 1/5 мөлшері кезінде ортофен деңгейіндей болды.

Асқазанның сілемейлі қабығына зиянды әсер ортофен, кеторолак және индометацин препараттарының ульцерогенді әсерінен 3-(2-этоксизтил)-7-[2-(3-метоксифенил)этил]-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онның β-циклодекстринмен комплексінің ульцерогенді әсері әлсіз болып шықты. Жедел уыттылығы терінің астына енгізгенде анальгинмен салыстырғанда жоғары, ал кеторолакпен салыстырғанда төмен екендігі анықталды.

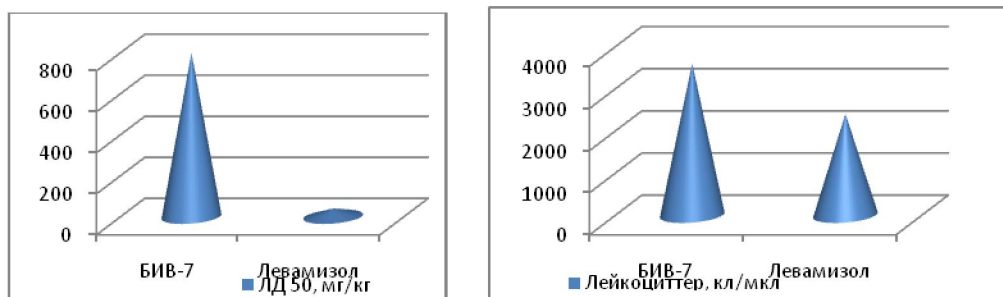
Биспидин қаңқасына орынбасушы ретінде 2-этилморфолинді енгізу *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella Typhi holeraesuis* бактерияларына қарсы белсенділікті туғызды. Морфолиноалкил тобының алкилді тізбегін C₂-ден C₃-ке дейін ұзарту ауыруға қарсы және антибактериалды әсерді азайтқан.

Трамалдың жалпы әсер ұзақтығы 75 мин екендігі белгілі. Алынған мәліметтер бойынша НА-332 уыттылығы трамалдан 2 есе аз. НА-332 әсерінің ұзақтығы бойынша трамалдан 2,8 есеге артық.

Биспидиндер арасынан имунитетті ынталандырғыш қосылыстар іздестіру барысында алғашқы рет жоғары әсерлі, жанама әсерлері аз жаңа имунитетті ынталандырғыш қосылыс 3-(3-изопропоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанның β-циклодекстринмен комплексі БИВ-7 табылды [47].

Левамизол препаратынан БИВ-7 өткір уыттылығы 16,7 есе төмен болды. Терапевтикалық доза (ТД₅₀) левамизол үшін 0,4 мг/кг болса, БИВ-7 үшін ТД₅₀=8,0 мг/кг көрсетті.

Лейкоциттердің жалпы көрсеткіші жануарларды БИВ-7 емдеген соң 1,9 есеге артты. Левамизолға қарағанда имунитетті тұрақтандырғыштық белсенділігі бойынша 1,5 есеге әсерлілігі күшті екенін көрсетті (5-сурет).



5-сурет – БИВ-7 өткір уыттылығы мен лейкоциттердің жалпы көрсеткіштері

Фармакологиялық зерттеулер БИВ-7 уыттылығы төмендігімен қоса, имунитетті ынталандырғыш және фагоциттік белсенділік қасиеті барлығын анықтады.

Биспидин туындыларына жүргізілген зерттеулерге жасалған әдеби шолудан осы қатардың туындылары туралы мәліметтердің қазіргі кездегі кейбір медицина мәселелерін шешудегі таптырмас кілт екендігін көруге болады.

ӘДЕБИЕТ

- [1] Williams M., Kowaluk E.A., Arneric S.P. Emerging molecular approaches to pain therapy // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42, N 9. – P. 1481–1500.
- [2] Martin T.J., Eisenach J.C. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics in chronic pain states // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2001. – Vol. 299, N 3. – P. 811–817.
- [3] Anderson S., Leikersfeldt G. Management of chronic non-malignant pain // Br. J. Clin. Pract. – 1996. – Vol. 50. – P. 324–330.
- [4] Holzgrabe U., Cambareri A., Kuhl U., Siener T., Brandt W., Straßburger W., Friderichs E., Englberger W., Kogel B., Haurand M. Diazabicyclononanones, a potent class of kappa opioid analgesics // Il Farmaco. – 2002. – Vol. 57. – P. 531–534.

- [5] Gilbert P.E., Martin W.R. The effects of morphine and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1976. – Vol. 198. – P. 66-82.
- [6] Szmuszkowicz J. U-50,488 and the k-receptor: A personalized account covering the period 1973 to 1990 // *Prog. Drug Res.* – 1999. – Vol. 52. – P. 168-195.
- [7] Kowaluk E.A., Americ S.P. Novel molecular approaches to analgesia // *Ann. Rep. Med. Chem.* – 1998. – Vol. 33. – P. 11-20.
- [8] Borsodi A., Benyhe S., Holzgrabe U., Marki A., Nachtsheim C. Structurally novel group of ligands selective for kappa-opioid receptors // *Regulatory Peptides.* – 1994. – Vol. 7, N 54. – P. 27-28.
- [9] Brandt W., Drosihn S., Haurand M., Holzgrabe U., Nachtsheim C. Search for the pharmacophore in Kappa-agonistic diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one-1,5-diester and arylacetamides // *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 329. – P. 311-323.
- [10] Siener T., Holzgrabe U., Drosihn S., Brandt W. Semiempirical PM3 calculations to the cis/trans isomerisation of the aromatic substituents of bicyclononanones // *J. Chem. Soc., Perkin.* – 1999. – N 2. – P. 1827-1834.
- [11] Kuhl U., Graf v. Korff, Baumann K., Burschka C., Holzgrabe U. Stereochemical behaviour of k-agonistic 2,4-dipyridine 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonanones – influence of the substituent in position N3 // *J. Chem. Soc., Perkin 2.* – 2001. – N 2. – P. 2037-2042.
- [12] Coop A., MacKerell A. The Future Of Opioid Analgesics // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2002. – Vol. 66, N 4. – P. 153-156.
- [13] Pugsley M.K., Walker M.J.A., Garrison G.L., Howard O.G., Lazzara R., Patterson E., Penz W.P., Scherlag B.J., Berlin K.D. The Cardiovascular and Antiarrhythmic Properties of a Series of Novel Sparteine Analogs // *West. Pharmacol. Soc.* – 1992. – Vol. 35. – P. 87-91.
- [14] Ruenitz Peter C., Mokler Corwin M. Antiarrhythmic activity of some N-alkylbispidinebenzamides // *J. Med. Chem.* – 1979. – Vol. 22, N 9. – P. 1142-1144.
- [15] Gregory L. Garrison, K. Darrell Berlin, Benjamin J. Scherlag, Ralph Lazzara, Eugene Patterson, Tamas Fazekas, Subbiah Sangiah, Chun-Lin Chen, F. D. Schubot, and Dick van der Helm. Novel 3,7-diheterobicyclo[3.3.1]nonanes That Possess Predominant Class III Antiarrhythmic Activity in 1-4 Day Post Infarction Dog Models: X-ray Diffraction Analysis of 3-[4-(1H-Imidazol-1-yl)benzoyl]-7-isopropyl-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonane Dihydroperchlorate // *J. Med. Chem.* – 1996. – Vol. 39, N 13. – P. 2559-2570.
- [16] Pat. 2000076998 B1 WO. New bispidine compounds useful in the treatment of cardiac arrhythmias / M. Bjoersne, M. Frantsi, K.-J. Hoffmann, B. Ohlsson; publ. 8.03.2001.
- [17] Пат. ФРГ Р 2428792, Пат. SU 1272989 A3. Способ получения диазабицикло(3.3.1)нонанов / Уве Шен, Бернд Хахмайстер, Вольфганг Кербах Ульрих Кюль и Герд Бушманн; опубли. 16.09.83, Бюл. У 43.
- [18] RU 2250903 C2. Новые биспидиновые соединения, полезные при лечении сердечных аритмий / Поля Магнус, Страндлунд Ерт, Бьёре Анника, Альстермарк Кристер, Андерссон Кьелль, Бьёрне Магнус, Линдстедт Альстермарк Ева-Лотте, Нильссон Йёран, Эргенгрен Ильява; опубли. 27.04.2005.
- [19] Пат. 527 РК, Пат. 1262908 РФ. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-фенил-4-пропионилокси-пиперидина, обладающий анальгетической активностью / Пралиев К.Д., Ю В.К., Соколов Д.В., Босяков Ю.Г., Куриленко В.М., Хлиенко Ж.Н., Моисеева Л.М., Четвериков В.П., Тетенчук Э.В., Нурахов С.Н.; опубли. 29.07.1994, Бюл. РФ; опубли. 15.03.94, Бюл. № 1. – 8 с.
- [20] Пат. 6786224 Швейцария. 1-(2-Aethoxyäthyl)-4-phenyl-4-propionyl-oxypiperidinhydrogenchlorid / Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Moiseeva L.M., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N.; publ. 15.10.91. – 10 p.
- [21] Пат. 1232984 Италия. Chloridrato 1-(2-etossietil)-4-fenil-4-propionilossi / Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Moiseeva L.M., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N.; publ. 13.03.92. – 19 p.
- [22] Пат. 2234241 Великобритания. 1-(2-Ethoxyethyl)-4-phenyl-4-propionyl-oxyperidine and salts thereof / Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N. Moiseeva L.M.; publ. 22.07.92. – 16 p.
- [23] Пат. 3137 РК. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилокси-пиперидина, обладающий местноанестезирующей активностью / Пралиев К.Д., Исин Ж.И., Ю В.К., Тараков С.А., Босяков Ю.Г., Утепбергенова Р.К., Шин С.Н., Кадырова Д.М.; опубли. 15.03.96, Бюл. № 1. – 5 с.
- [24] Предпат. 5751 РК. Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-бензоилокси-пиперидина в качестве антиаритмика / Пралиев К.Д., Ю В.К., Четвериков В.П., Пичхадзе Г.М., Зверькова Е.Е.; опубли. 15.01.98, Бюл. № 1. – 4 с.
- [25] Пралиев К.Ж., Тоғызбаева Н.Ә., Ысқакова Т.Қ. Табиғи алкалоидтардың аналогтары 3-(3-изопропоксипропил)-7-(3-морфолинопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана-9-он және оған сәйкес нонанның синтезі мен құрылысы // Труды Междунар. науч.-практ. конф. «Инновационная роль науки в подготовке современных технических кадров», посвященной светлой памяти Героя Соц. Труда, акад. А. С. Сагинова и 55-летию Унив.-а. – Караганда, 2008. – Вып. 2. – С. 530-532.
- [26] Пралиев К.Ж., Тоғызбаева Н.Ә., Ысқакова Т.Қ., Ю В.К. 3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонана-9-ондардың синтезі және кейбір туындылары // Хим. ж. Каз. – 2008. – № 2. – 113-118-бб.
- [27] Пралиев К.Д., Тоғызбаева Н.А., Абдильданова А.А., Исакова Т.К., Жаксимаева Ж.М., Берганаева Г.Е., Ю.В.К. 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонана-9-оны в технологии конструирования новых лекарственных средств // Тезисы докл. Междунар. конф. по хим. технологии ХТ07. – М., 2007. – С. 238-240.
- [28] Предпат. 11200 РК. Оксалат 3,7-диизопропоксипропил-3,7-диаза-бицикло[3.3.1]нонана и промежуточный продукт его получения / Пралиев К.Д., Ю В.К., Исмагулова Н.А., Исакова Т.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.К., Берлин К.Д.; опубли. 15.02.02, Бюл. № 2. – С. 5.

- [29] Предпат. 11987 РК. 3-(2-Этоксизетил)-7-пропионилокси-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-он / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Пестрикова Н.П., Шин С.Н., Ю В.К., Берлин К. Д.; опубл. 16.09.02, Бюл. № 9. – С. 4.
- [30] Берганаева Г.Е., Исакова Т.К., Ю.В.К., Пралиев К.Д. Синтез строение и свойства некоторых новых производных биспидина // Изв. НТО «КАХАК». – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 24-29.
- [31] Исакова Т.К., Абдильданова А.А., Жуманова Н.А., Пралиев К.Д. Синтез и пространственное строение N,N-дизамещенных-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-онов // Тезисы докл. III Междунар. конф. о теорет. и экспер. химии. – Караганда, 2006. – С. 222.
- [32] Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Ибраева С.С. Жаңа өзіндік фармакологиялық белсенділігі бар биспидин туындыларының синтезі // Республ. ғылыми-тәжірибелік конфер. матер. «Білім. Ғылым. Инновация: Өзекті мәселелері мен даму жолдары». – Қызылорда, 2010. – 220-223-бб.
- [33] Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Ибраева С.С. 3-(3-Изопроксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонанның иммунды ынталандырушы белсенділігі // Республ. ғылыми-тәжірибелік конфер. матер. «Білім. Ғылым. Инновация: Өзекті мәселелері мен даму жолдары». – Қызылорда, 2010. – 238-241 бб.
- [34] Предпат. 10442 РК. Малеат 3,7-ди(2-этоксизетил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, обладающий местноанестезирующей и противоаритмической активностью, и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01, Бюл. №7. – С. 5.
- [35] Предпат. 10443 РК. Оксалат 3-(2-этоксизетил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана, обладающий фармакологической активностью, и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Исагулова Н.А., Ю В.К., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.07.01, Бюл. №7. – С. 5.
- [36] Предпат. 11200 РК. Оксалат 3,7-ди(изопроксипропил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана и промежуточный продукт для его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исагулова Н.А., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. № 2. – С. 5.
- [37] Предпат. 11319 РК. Сложные эфиры 3-(2-этоксизетил)-7-(3-этоксипропил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исагулова Н.А., Шин С.Н., Бактыбаева Л.А., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. №3. – С. 6.
- [38] Предпат. 11320 РК. Гидрохлорид уксусного эфира 3,7-ди(изопроксипропил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и полупродукт его получения / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Ю В.К., Исагулова Н.А., Шин С.Н., Берлин К.Д.; опубл. 15.03.02, Бюл. №3. – С. 6.
- [39] Исакова Т.К., Шин С.Н., Жуманова Н.А., Жаксимаева Ж.М., Пралиев К.Д., Ю В.К., Берлин Даррел К. 7-Замещенные 3-алкоксиалкил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонаны как фармакологически активные вещества // Матер. конф. по состоянию и перспектив развития орган. химии в РК. – Шымкент, 2002. – С. 155-158.
- [40] Предпат. 13146 РК. Пропионовый эфир 3-(2-этоксизетил)-7-[3-(2-метилпиперидил-1)пропил]-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксимаева Ж.М., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А., Берлин К.Д.; опубл. 16.06.03, Бюл. №6. – С. 6.
- [41] Пралиев К.Д., Жаксимаева Ж.М., Исакова Т.К., Ю В.К. Новые 7-арил- и гетероарил- замещенные диабицикло[3.3.1]нонаны // Матер. международн. конф. по теорет. и экспер. химии, посвящ. 30-летию КарГУ им. Е. А. Буке-това. – Караганда, 2002. – С. 7-10.
- [42] А.с. 1220298 СССР. Хлоргидрат О-бензоилокси-1,2,5-триметил-пиперидона-4, обладающий антагонистической активностью по отношению к морфину, промедолу и этанолу / Шаркова Л.М., Андреева Л.М., Загоревский В.А., Барков Н.К. С грифом «Не подлежит опубликованию в открытой печати».
- [43] Предпат. 11198 РК. 3-(2-Этоксизетил)-7-(2-этилморфолил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан и его полупродукт / Жаксимаева Ж.М., Исакова Т.К., Пралиев К.Д., Ю В.К., Шин С.Н., Берлин К.Д.; опубл. 15.02.2002, Бюл. № 2. – С. 5.
- [44] Моисеева Л.М., Лукьянова М.С., Колтунова А.А., Воронина Е.И. Антагонист опиатов в ряду производных 3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана // Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений: Труды межд. науч. конф. – Алматы, 2004. – С. 430-433.
- [45] Предпат. 13015 РК. Уксусный эфир 3-(2-этоксизетил)-7-(2-этилморфолил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточное соединение / Пралиев К.Д., Ю В.К., Жаксимаева Ж.М., Шин С.Н., Исакова Т.К.; опубл. 2003. – Бюл. № 5. – С. 5.
- [46] Предпат. 14321 РК. Уксусный эфир 3-(2-этоксизетил)-7-(2-этилморфолил)-9-фенил-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-9-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Ю В.К., Жаксимаева Ж.М., Шин С.Н. Исакова Т.К.; опубл. 05.05.04. – Бюл. № 5. – С. 6.
- [47] Предпат. 19832 РК. 3-(3-Изопропанилоксипропил)-7-(2-морфолиноэтил)-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонана и промежуточные продукты его синтеза / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Жаксимаева Ж.М., Тогызбаева Н.А., Кемельбеков У.С., Ю.В.К., Бактыбаева Л.К., Свамбаев Е.А.; опубл. 15.08.2008. – Бюл. №8. – С. 14.

REFERENCES

- [1] Williams M., Kowaluk E.A., Arneric S.P. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1481–1500.
- [2] Martin T.J., Eisenach J.C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2001**, 299, 811–817.
- [3] Anderson S., Leikersfeldt G. *Br. J. Clin. Pract.*, **1996**, 50, 324–330.
- [4] Holzgrabe U., Cambareri A., Kuhl U., Siener T., Brandt W., Straßburger W., Friderichs E., Englberger W., Kogel B., Haurand M. *Il Farmaco*, **2002**, 57, 531–534.
- [5] Gilbert P.E., Martin W.R. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **1976**, 198, 66–82.
- [6] Szmuszkowicz J. *Prog. Drug Res.*, **1999**, 52, 168–195.
- [7] Kowaluk E.A., Arneric S.P. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1998**, 33, 11–20.

- [8] Borsodi A., Benyhe S., Holzgrave U., Marki A., Nachtsheim C. *Regulatory Peptides*, **1994**, 7, 27–28.
- [9] Brandt W., Drosihn S., Haurand M., Holzgrave U., Nachtsheim C. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **1996**, 329, 311–323.
- [10] Siener T., Holzgrave U., Drosihn S., Brandt W. *J. Chem. Soc., Perkin*, **1999**, №2, 1827–1834.
- [11] Kuhl U., Graf v. Korff, Baumann K., Burschka C., Holzgrave U. *J. Chem. Soc., Perkin*, **2001**, 2, 2037–2042.
- [12] Coop A., MacKerell A. *Am. J. Pharm. Educ.*, **2002**, 66, 153–156.
- [13] Pugsley M.K., Walker M.J.A., Garrison G.L., Howard O.G., Lazzara R., Patterson E., Penz W.P., Scherlag B.J., Berlin K.D. *West. Pharmacol. Soc.*, **1992**, 35, 87–91.
- [14] Ruenitz Peter C., Mokler Corwin M. *J. Med. Chem.*, **1979**, 22, 1142–1144.
- [15] Gregory L., Garrison, K., Darrell Berlin, Benjamin J., Scherlag, Ralph Lazzara, Eugene Patterson, Tamas Fazekas, Subbiah Sangiah, Chun-Lin Chen, F. D. Schubot, and Dick van der Helm. *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 2559–2570.
- [16] Pat. 2000076998 B1 WO. M. Bjoersne, M. Frantsi, K.-J. Hoffmann, B. Ohlsson; publ. 8.03.2001.
- [17] Pat. FRG R 2428792, Pat. SU 1272989 A3. Uve Shen, Bernd Hahmajcter, Vol'fgang Kerbach Ul'rih Kjul' i Gerd Bushmann; opubl. 16.09.83, Bjul. U 43 (in Russ.).
- [18] RU 2250903 C2. Polla Magnuc, Ctrandlund Ert, B'jore Annika, Al'ctermark Kricter, Anderccon K'ell', B'jorcne Magnuc, Lindctedt Al'ctermark Eva-Lotte, Nil'ccon Jjoran, Jertengren Il'va; opubl. 27.04. 2005 (in Russ.).
- [19] Pat. 527 RK, Pat. 1262908 RF. Praliev K.D., Ju V.K., Cokolov D.V., Bocjakov Ju.G., Kurilenko V.M., Hlienko Zh.N., Moiseeva L.M., Chetverikov V.P., Teten'chuk Je.V., Nurahov C.N.; opubl. 29.07.1994, Bjul. RF; opubl. 15.03.94, Bjul. № 1, 8 c. (in Russ.).
- [20] Pat. 6786224 Shvejcarija. Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Moiseeva L.M., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N.; publ. 15.10.91, 10 p. (in Russ.).
- [21] Pat. 1232984 Italija. Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Moiseeva L.M., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N.; publ. 13.03.92, 19 p. (in Russ.).
- [22] Pat. 2234241 Velikobritanija. Praliev K.D., Ju V.K., Sokolov D.V., Bosyakov J.G., Kurilenko V.M., Khlienko Z.N., Chetverikov V.P., Tetenchuk E.V., Nurakhov S.N. Moiseeva L.M.; publ. 22.07.92, 16 p. (in Russ.).
- [23] Pat. 3137 RK. Praliev K.D., Icin Zh.I., Ju V.K., Tarakov C.A., Bocjakov Ju.G., Utepbergenova R.K., Shin C.N., Kadyrova D.M.; opubl. 15.03.96, Bjul. № 1, 5 c. (in Russ.).
- [24] Predpat. 5751 RK. Praliev K.D., Ju V.K., Chetverikov V.P., Pichhadze G.M., Zver'kova E.E.; opubl. 15.01.98, Bjul. № 1, 4 c. (in Russ.).
- [25] Piraliev K.Zh., Toryzbaeva N.Ə., Ycakaova T.K. *Trudy Mezhdunar. nauch.-prak. konf. «Innovacionnaja rol' nauki v podgotovke sovremennyh tehnicheckih kadrov», povvjashhemoj cvetloj pamjati Geroja Coc. Truda, akad. A.C. Caginova i 55-letiju Univ-a. Karaganda*, **2008**. Vypusk 2, 530–532 (in Russ.).
- [26] Piraliev K.Zh., Toryzbaeva N.Ə., Ycakaova T.K., Ju V.K. *Him. zh. Kaz.*, **2008**, 2, 113–118.
- [27] Praliev K.D., Togyzbaeva N.A., Abdil'danova A.A., Ickakova T.K., Zhakcibaeva Zh.M., Berganaeva G.E., Ju V.K. *Tezicy dokl. Mezhdunar. konf. po him. tehnologij HT07.M.*, **2007**, 238–240 (in Russ.).
- [28] Predpat. 11200 RK. Praliev K.D., Ju V.K., Icmagulova N.A., Ickakova T.K., Shin C.N., Baktybaeva L.K., Berlin K. D.; opubl. 15.02.02, Bjul. № 2, 5 c. (in Russ.).
- [29] Predpat. 11987 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Pectrikova N.P., Shin C.N., Ju V.K., Berlin K. D.; opubl. 16.09.02, Bjul. № 9, 4 c. (in Russ.).
- [30] Berganaeva G.E., Ickakova T.K., Ju V.K., Praliev K.D. *Izv. NTO «KAHAK»*, **2003**, 8, 24–29
- [31] Ickakova T.K., Abdil'danova A.A., Zhumanova N.A., Praliev K.D. *Tezicy dokl. III Mezhdunar. konf. o teoret. i jekcper. himii. Karaganda*, **2006**, 222 (in Russ.).
- [32] Togyzbaeva N.A., Malmakova A.E., Ibraeva C.C. *Recpubl. zylymi-tazhiribelik konfer. mater. «Bilim. Fylym. Innovacija: Ozehti maceleleri men damu zholdary»*. Kyzylorda, **2010**, 220–223.
- [33] Togyzbaeva N.A., Malmakova A.E., Ibraeva C.C. *Recpubl. zylymi-tazhiribelik konfer. mater. «Bilim. Fylym. Innovacija: Ozehti maceleleri men damu zholdary»*. Kyzylorda, **2010**, 238–241.
- [34] Predpat. 10442 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Icmagulova N.A., Ju V.K., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. 16.07.01, Bjul. №7, 5 c. (in Russ.).
- [35] Predpat. 10443 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Icmagulova N.A., Ju V.K., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. 16.07.01, Bjul. №7, 5 c. (in Russ.).
- [36] Predpat. 11200 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. 15.03.02, Bjul. №2, 5 c. (in Russ.).
- [37] Predpat. 11319 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Baktybaeva L.A., Berlin K.D.; opubl. 15.03.02, Bjul. №3, 6 c. (in Russ.).
- [38] Predpat. 11320 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Ju V.K., Icmagulova N.A., Shin C.N., Berlin K.D.; opubl. 15.03.02, Bjul. №3, 6 c. (in Russ.).
- [39] Ickakova T.K., Shin C.N., Zhumanova N.A., Zhakcibaeva Zh.M., Praliev K.D., Ju V.K., Berlin Darrel K. *Mater. konf. po coctojaniju i perepektiv razvitija organ. himii v RK. Shymkent*, **2002**, 155–158 (in Russ.).
- [40] Predpat. 13146 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Zhakcibaeva Zh.M., Ju V.K., Shin C.N., Ihcanova Z.A., Berlin K.D.; opubl. 16.06.03, Bjul. №6, 6 c. (in Russ.).
- [41] Praliev K.D., Zhakcibaeva Zh.M., Ickakova T.K., Ju V.K. *Mater. mezhdunarodn. konf. po teoret. i jekcper. himii, povvjashh. 30-letiju KarGU im. E.A. Buketova. Karaganda*, **2002**, 7–10 (in Russ.).
- [42] A.C. 1220298 CCCR. Sharkova L.M., Andronova L.M., Zagorevckij V.A., Barkov N.K. C grifom «Ne podlezhit opublikovaniju v otkrytoj pechati» (in Russ.).

- [43] Predpat. 11198 RK. Zhakcibaeva Zh.M., Ickakova T.K., Praliev K.D., Ju V.K., Shin C.N., Berlin K.D.; opubl. 15.02.2002; Bjul. №2, 5 с.(in Russ.).
- [44] Moiceeva L.M., Luk'janova M.C., Koltunova A.A., Voronina E.I. *Himija i primenenie prirodnyh i sinteticheskikh biologicheski aktivnyh soedinenij: Trudy mezhd. nauch. konf. Almaty, 2004*, 430-433.(in Russ.).
- [45] Predpat. 13015 RK. Praliev K.D., Ju V.K., Zhakcibaeva Zh.M., Shin C.N., Ickakova T.K.; opubl. 2003, Bjul. № 5, 5 с. (in Russ.).
- [46] Predpat. 14321 RK. Praliev K.D., Ju V.K., Zhakcibaeva Zh.M., Shin C.N. Ickakova T.K.; opubl. 05.05.04, Bjul. № 5, 6 с. (in Russ.).
- [47] Predpat. 19832 RK. Praliev K.D., Ickakova T.K., Zhakcibaeva Zh.M., Togyzbaeva N.A., Kemel'bekov U.C., Ju.V.K., Baktybaeva L.K., Cvambaev E.A.; opubl. 15.08.2008, Bjul. №8, 14с. (in Russ.).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

К. Д. Пралиев, Т. К. Искакова, А. Е. Малмакова

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

Ключевые слова: азагетероциклы, производные пиперидина, 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он, биологические свойства.

Аннотация. Химия пиперидиновых соединений является одной из самых перспективных и быстро развивающихся областей современной химии гетероциклических соединений. Основное достижение химии шестичленных насыщенных азагетероциклов заключается в высокой биологической активности широкого спектра действия и практически полезными свойствами. Сочетание пиперидинового цикла с радикалами различной химической природы значительно определяет свойства молекул, поэтому поиск биологически активных веществ в ряду полифункциональных производных пиперидина осуществляется интенсивными темпами. Главными критериями выбора ключевых синтонов являются их технологическая доступность, включая простоту синтеза и дешевизну исходных реактивов, и, главное, наличие в молекуле реакционноспособных центров.

Бициклические аналоги пиперидина представляют большой интерес в связи с широким спектром их фармакологического действия. Анализ патентной и научной литературы показал, что широкий спектр биологической активности бициклических производных пиперидина является основной причиной повышенного внимания к этому классу соединений.

Поступила 03.04.2015г.