

МОНО- И БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПИПЕРИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Продемонстрирована возможность создания производных N-алкоксиалкилпиперидина, обладающих потенциальной фармакологической активностью путем конструирования молекулярной структуры. Задачей проведенного исследования является синтез веществ с антибактериальной и туберкулостатической активностью. В качестве инструмента исследования использованы реакции каталитического гидрирования и гидратации тройной связи, конденсации по Манниху, восстановления комплексными гидридами щелочных металлов и изопропилатом алюминия. Показано, что указанные трансформации благоприятно отразились в свойствах соединений, среди них также выявлены соединения с антибактериальной и противотуберкулезной активностью.

Практически полезным результатом данных исследований является разработка достаточно короткого и дешевого пути поиска и создания некой совокупности методов синтеза, определения строения и установления некоторой взаимосвязи между структурой веществ и их антибактериальными свойствами, использование которой позволит достаточно гибко решать большой спектр задач.

Создание органических молекул, содержащих определенные фармакофорные структурные группировки – типичная задача для молекулярного дизайна. Она сводится к проектированию и созданию молекулярной системы, которая может служить подходящей жесткой матрицей для закрепления на ней необходимых структурных элементов. Именно таким путем развиваются в настоящее время исследования, проводимых в лаборатории синтетических и природных лекарственных веществ ИХН им. А.Б. Бекетурова под руководством академика К.Д. Пралиева. Так было показано, что N-алкоксиакил-4-оксопиперидины, вне всяких сомнений являются интересными объектами, как с точки зрения синтетической и теоретической органической химии, так и с точки зрения поиска и создания нового поколения лекарств.

За последние 40 лет, несмотря на широкое развитие индустрии медицинских препаратов, были открыты всего две новые группы химических соединений, обладающих способностью подавлять развитие одноклеточных микроорганизмов или вызывать их гибель. Одним из многих серьезных последствий нерационального использования лекарственных средств является увеличение устойчивости к антибактериальным препаратам, предназначенным для лечения инфекционных болезней, в частности, таких как туберкулез. Необходимо отметить, что в первую очередь устойчивость у бактерий возникает к более безопасным лекарствам. Поскольку патогенные микроорганизмы, из-за широкого применения существующих антибиотиков, в результате постепенных мутаций начинают вырабатывать устойчивость к лекарствам, постепенно приоб-

ретая устойчивость к действию современных медикаментов, создание новых антибактериальных средств стало глобальной проблемой, серьезно влияющей на медико-санитарную помощь, как в развитых, так и развивающихся странах. Актуальность и перспективность таких работ прежде всего обусловлена тем, что основная тенденция в современном синтезе соединений – реализация коротких схем, что невозможно без наличия широкого набора синтонов. При этом огромное значение также имеет правильный выбор реакций, который позволяет интегрировать поставленные цели, задачи и имеющиеся возможности в единое целое.

Так, синтонами новых потенциально биологически активных веществ настоящего исследования были выбраны N-замещенные 4-оксопиперидины, занимающие важное место в химии гетероциклических соединений, особые свойства которых позволяют осуществлять разнообразные превращения с образованием других гетероциклических соединений. Все вышесказанное стимулирует изучение этого интересного класса соединений, разработку эффективных методов их получения, а также всестороннее исследование их строения и химических превращений. Идеология синтонного подхода вполне универсальна и в ее плодотворности можно убедиться при рассмотрении синтетического потенциала реакций самых различных типов.

Взаимодействием 1-(2-этоксиэтил)-4-оксопиперидина (1) с C_5 - C_9 алкинами в присутствии порошкообразного KOH получены 4-алкинил-4-гидроксипиперидины (2), сложные эфиры (3) которых обладают анальгетическим действием. Достаточно простая модификация молекулы 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил-4-гидроксипиперидинов – каталитическое гидрирование тройной связи, привела к соответствующим 4-алкилпиперидолам (4), что в конечном счете привело к пролонгированию обезболивающего эффекта [1, 2].

Однако было установлено, чтоmonoциклическим 4-алкилзамещенным 1-(2-этоксиэтил)-4-ацилоксипиперидинам (3) помимо анальгетической активности также присуще и антибактериальное действие [3–7]. Наличие антибактериальной активности оценивалось по способности влиять на рост грамм-положительных (стафилококки) и грамм-отрицательных (*E. coli* и сальмонеллы) микроорганизмов на мясо-пептонном бульоне (табл. 1).

Так, уксусный, пропионовый и бензойный эфиры 1-(2-этоксиэтил)-4-пентил-4-гидроксипиперидина, пропионовый эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-гексил-4-гидроксипиперидина и уксусный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-нонил-4-гидроксипиперидина проявляют выраженную антибактериальную активность против бактерий *E. Coli*, *Sal. chol. suis*, *Sal. typhi murium*, *Staph. Aureus*, т.е. исчерпывающее восстановление тройной связи приводит к появлению антибактериального действия.

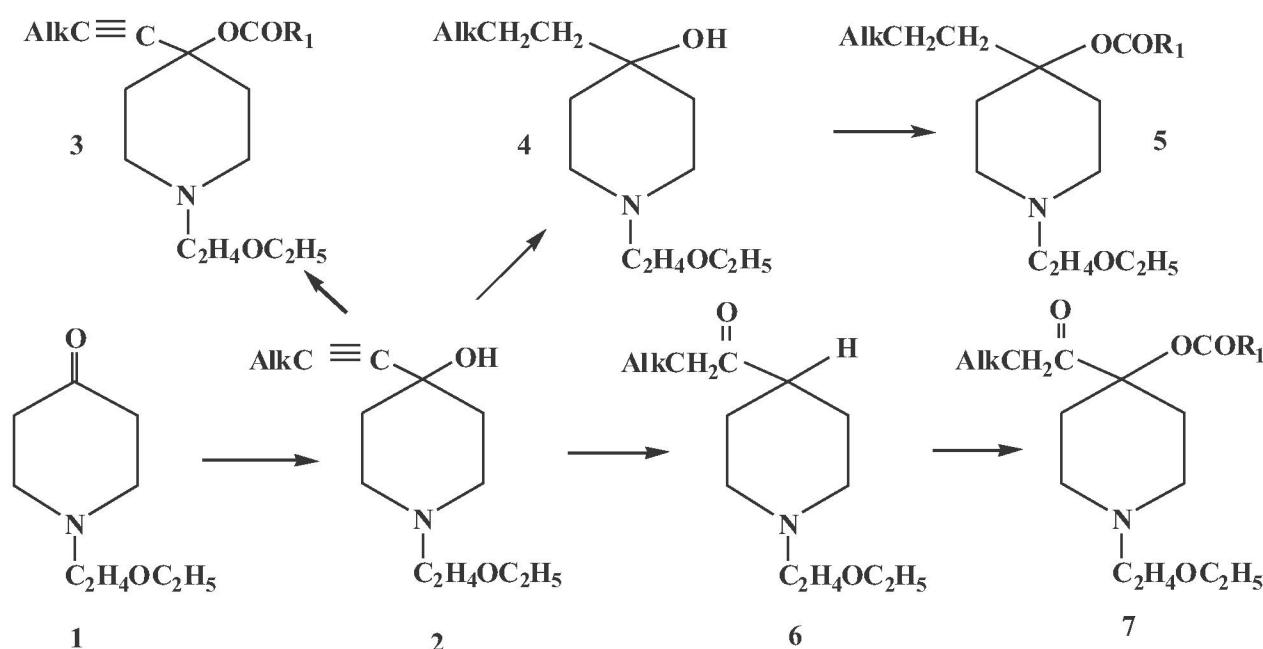
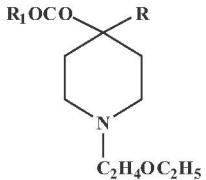


Таблица 1. Антибактериальная активность 1-(2-этоксиэтил)-4-R-4-ацилоксипиперидинов и стрептомицина после 48 ч инкубации в мясо-пептонном бульоне (рост бактерий в разведении 1:1000)

	<i>E.Coli</i>	<i>Sal.chol. suis</i>	<i>Sal.typhi murium</i>	<i>Staph. aureus</i>
R=C ₅ H ₁₁	1	0	0	0
R ₁ =CH ₃	0	0	0	0
R=C ₅ H ₁₁	0	0	0	0
R ₁ =C ₂ H ₅	0	0	0	0
R=C ₅ H ₁₁	0	0	0	0
R ₁ =C ₆ H ₅	0	0	0	0
R=C ₆ H ₁₃	0	0	0	0
R ₁ =C ₂ H ₅	0	0	0	2
R=C ₉ H ₁₉	0	3	3	2
R ₁ =CH ₃	0	0	0	0
R ₁ =COC ₆ H ₁₃	0	0	0	0
Стрептомицин	0	0	0	0
Контроль (посев без препарата)	4	4	4	4

В Перечень социально значимых и опасных для окружающих заболеваний наряду с гепатитом В и С, СПИДом включен и туберкулоз. Эпидемиологическая обстановка во всем мире по туберкулезному остается напряженной. Туберкулоз – одна из главных причин высокой заболеваемости и смертности. В соответствии с данными ООН 1/3 населения инфицирована микобактериями туберкулоза, каждый год выявляется около 8 млн. случаев активного туберкулезногопроцесса, ведущего к смерти 3 млн. человек. Возбудителями туберкулоза человека являются чаще всего микобактерии туберкулеза (более 90 % случаев туберкулезнной инфекции).

Острая необходимость разработки противотуберкулезных препаратов нового поколения определяется тем, что в последние годы все чаще обнаруживаются штаммы туберкулеза, устойчивые к действию широко известных препаратов – изониазида, стрептомицина, рифампицина, пиразинамида и др., действующих на штамм человеческого туберкулеза H37Rv.

В применении к направленному поиску и созданию веществ с желаемыми свойствами самый надежный критерий – точность и достоверность предсказаний. Наиболее распространенная концепция, появившаяся в результате обобщения обширного экспериментального материала, осно-

вана на том, что в качестве противотуберкулезных препаратов применяются в основном препараты, обладающие антибактериальными свойствами. В связи с вышесказанным, соединения с антибактериальным действием были протестированы на противотуберкулезную активность.

Принцип метода состоит в определении концентрации противотуберкулезных препаратов, ингибирующих рост микобактерий туберкулеза при выращивании их на плотных питательных средах с различной концентрацией препаратов.

Как было показано выше, фармакологические свойства веществ могут меняться в результате их химической модификации. Так, наличие тройной связи предоставляет широкие возможности для дальнейшей трансформации алкинильного остатка. Гидратация 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинил-4-гидроксипиперидинов (2) по Кучерову позволила перейти к соединениям с более широким функциональными возможностями – 4-алкан-1-он-производным (6). Нетрудно заметить, что только комплекс 1-(2-этоксиэтил)-4-(гептан-1-он)-4-оксипиперидина с в-циклогексенином (НА-341) подавлял рост болезнетворных бактерий и микобактерий туберкулеза (табл. 1 и 2).

Для формирования бициклического пиперидинового каркаса существует множество методов, однако среди них особое место занимает

Таблица 2. Результаты исследований чувствительности культуры *Mycobacterium bovis* шт. 8 и *Mycobacterium tuberculosis* к противотуберкулезным препаратам

Шифр препарата	Концентрация препарата, мкг			Концентрация препарата, мкг (данные через 7 суток)			Концентрация препарата, мкг (данные через 14 суток)			Концентрация препарата, мкг (данные через 21 сутки)		
	100	500	1000	100	500	1000	100	500	1000	100	500	1000
НА-320	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
НА-229	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НА-226	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-
НА-309*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
НА-341	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-
Изониазид	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Среда без препарата	-	-	-	-	-	-	++	++	++	++++	++++	++++

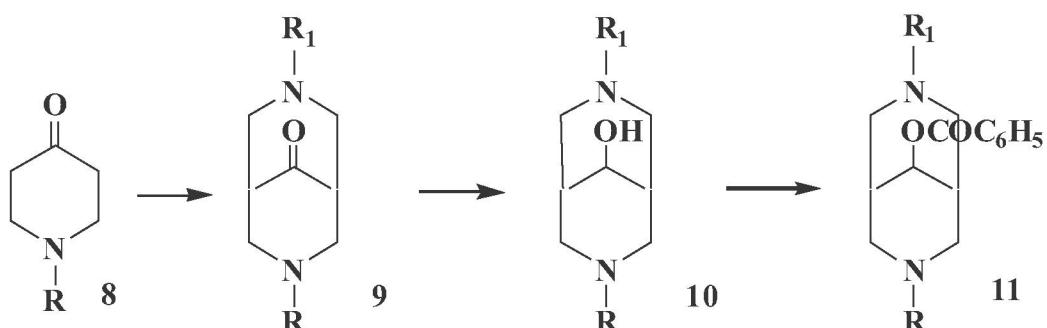
Примечания:
+ до 20 колоний;
++ более 20 колоний;
++++ сплошной рост колоний;
* *Mycobacterium tuberculosis*.

реакции одновременной циклизации по Манниху, позволяющая с высокой селективностью перейти от 4-оксопиперидинов к 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонановым (биспидиновым) структурам. Взаимодействием 1-алкоксиалкилпиперидонов-4 (7) с параформом и первичными аминами в условиях реакции Манниха синтезированы биспидиноны (9). В этом случае в один прием происходит конденсация с участием двух реакционных центров активированных метиленовых групп кетона. Этот факт, по-видимому, свидетельствует о сравнимой и достаточно высокой реакционной способности активированных метиленовых групп в исходных пиперидонах.

Для оценки синтетических возможностей карбонильной группы для получения соединений с потенциальным антибактериальным действием рассмотрим реакцию восстановления 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онов (9). Установлено,

что реакция протекает стереоспецифично и приводит к образованию двух эпимеров по C₉ в соотношении от 1:1 до 2:3 в зависимости от N-заместителей, причем природа восстанавливающего реагента не оказывает существенного влияния на стереоселективность реакции. Значение использованного метода легко понять, если учесть, что ряд производных 3,7-диазабицикло [3.3.1] ноан-9-ола показал высокую антибактериальную активность. Интересный результат достигается при исследовании бактериостатического и бактерицидного действия биспидинола (ПВТ-10), который проявил активность в отношении диких чувствительных штаммов микобактерий туберкулеза в концентрациях от 1 до 100 мкг/мл.

Поскольку конечная цель заключалась в синтезе соединений с антибактериальным действием, то конечный успех исследования определя-



ется выбором возможных путей их синтеза. Обычные реакции, в которых изначально сохраняется структура исходного 1-(2-этоксиэтил)пиперидинового фрагмента, позволили получить циклические продукты, с различными заместителями, природа которых может варьироваться в достаточно широких пределах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исакова Т.К. Методологический подход к созданию некоторых анальгетиков // Изв. НТО "Казах". 2007. №2. С. 52–56.

2. Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Ю В.К., Пралиев К.Д. Синтез фармакологически активных соединений на основе некоторых 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинилпиперидолов-4 // Хим. журн. Казахстана. 2007. №2. 113–119.

3. Предпат. № 19826. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата уксусного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-алкинилпиперидин-4-ола с β -циклогексенином / Пралиев К.Д., Орынбекова З.О., Исакова Т.К., Кемельбеков У.С., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А.; опубл. 15.08.08, Бюл. №8.

4. Предпат. № 19827. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-пентилпиперидин-4-ола и промежуточный продукт его синтеза / Пралиев К.Д., Орынбекова З.О., Исакова Т.К., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А.; опубл. 15.08.08, Бюл. №8.

5. Предпат. № 19828. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-гексилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-гексилпиперидин-4-ола с β -циклогексенином / Пралиев К.Д., Орынбекова З.О., Исакова Т.К., Кемельбеков У.С., Ю В.К., Шин С.Н., Ихсанова З.А.; опубл. 15.08.08, Бюл. №8.

6. Предпат. № 19829. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-гептилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-гептилпиперидин-4-ола с β -циклогексенином / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Кемельбеков У.С., Ю В.К., Шин С.Н., Байзакова К.К.; опубл. 15.08.08. Бюл. №8.

7. Предпат. № 19830. РК. Сложный эфир 1-(2-этоксиэтил)-4-нонилпиперидин-4-ола, промежуточный продукт его синтеза, комплекс оксалата сложного эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-нонилпиперидин-4-ола с β -циклогексенином / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Кемельбеков У.С., Ю В.К., Шин С.Н., Байзакова К.К.; опубл. 15.08.08. Бюл. №8.

8. Предпат. РК № 20398 РК. Применение оксалата пропионового эфира 1-(2-этоксиэтил)-4-(гептин-1-ил)пипери-

дола-4 в качестве противотуберкулезного средства / Пралиев К.Д., Исакова Т.К., Джансентирова А.Т., Орынбекова З.О., Ю В.К., Тургенбаев К.А., Карабекова С.С. опубл. 15.12.2008. Бюл. 12.

Резюме

Молекулалық құрылымды құрастыру арқылы потенциалды фармакологиялық активтілікке ие N-алкоксипиперидин түннұларын алудың амалы көрсетілген. Зерттеудің негізі бактерияларға және туберкулезға қарсы моно- және бициклді пиперидиндерді алу үшін үш байланысты каталитикалық гидрлеу, гидратациялау сияқты, Манніх циклизациясы, сілтілік металл гидридтерінің комплекстерімен және алюминий изопропилатымен тотықсыздандыру реакциялары колданылы. Көрсетілген өзгерістер қосылыстардың фармакологиялық қасиеттеріне онтайды әсер етті. Олардың арасынан антибактериалды препараттар табылды.

Өткізілген зерттеулердің практикалық пайдалы нәтижесі болып қыска және арзан жолмен мақсатқа жету, сонымен қатар синтез, құрылым шешу және «құрылым-активтілік» өзара байланысын анықтау әдістерінің жиынтығын жасау болып табылады. Онын қолданысы жаңа отандық бактерияларға және туберкулезге қарсы препараттарды жасауда кең көлемдегі мәселелерді шешуге мүмкіндік тудырады.

Summary

In this work there has been made effort of creation of N-alkoxyalkylpiperidine derivatives with potential pharmacological activity via molecular structure design. The aim of recent research consists of target design of antibacterial preparations and tuberculostatics on the base of mono- and bicyclic piperidines. As an instrumental base of research used reactions of analytical hydrogenation and hydration of triple bond, Mannich reaction of condensation, reduction by complex hydrides of alkaline metals and aluminum isopropylate. These transformations interact profitably on properties of compounds, among which antibiotics have been found.

The development of scientific conceptions of synthesis of aza mono- and bicyclic compounds, search of short and cheap synthesis methods, the study of spatial structure, properties should be used in the target molecular design and identification of more complex systems. On their basis the prospect has been ascertained to create novel antibiotics and tuberculostatics.

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

Поступила 04.03.2010 г.