

Қ. И. СӘТБАЕВ АТЫНДАҒЫҰЛТТЫҚ  
ТЕХНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ УНИВЕРСИТЕТІ



ХИМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ  
ТЕХНОЛОГИЯЛАР ИНСТИТУТЫ

БЕЙОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТТАРДЫҢ  
ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯСЫ КАФЕДРАСЫ



«Қорғауға жіберілді»  
«БЗХТ» кафедра меңгерушісі  
ХИМ.ҒЫЛ.КАНД., ДОЦЕНТ  
Жунусбекова Н.М.  
05 2019ж.

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «ЖАҢА 3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1] НОНАН  
ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ МЕН ҚАСИЕТТЕРІ»

5В012000 – «Кәсіптік оқыту» білім беру бағдарламасы бойынша

Орындаған бітіруші		Чокманова Б.Б
Ғылыми жетекшісі	х.ғ.д., проф.	Искакова Т.К.
Ғылыми кеңесшісі	PhD	Малмакова А.Е
Норма бақылаушы	тьютор	Мырзабекова Ш.У

## РЕФЕРАТ

Бұл дипломдық жұмыста жаңа 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан туындыларының синтезі мен қасиеттері, олардың адамзат өміріне, медицинада қандай маңызы бар екенін және физика-химиялық қасиеттері зерттеледі.

Дипломдық жұмыс кіріспе, 3 бөлімнен, қорытынды, белгілеулер мен қысқартылулар және 17 атаудан құралған пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады.

PASS бағдарламасы арқылы препараттардың фармакологиялық әсердің шамасы мен қолдану аймағы анықталды.

Манних реакциясы жағдайында N-бутоксипропилпиперидин-4-он 3-имидазолпропиламинмен әрекеттесу арқылы жаңа 3-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он алынды. ИҚ спектрі көмегімен оның синтезделгені дәлелденді;

3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-онды Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында толық тотықсыздандыруымен, сәйкес 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан алынды.

Жаңа биологиялық заттарды іздестіру барысында 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның оксими және оның бензой эфирі алынды.

## РЕФЕРАТ

В данной дипломной работе исследованы синтез и свойства новых производных 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонана и их физико-химические свойства в жизни человека, в медицине.

Дипломная работа состоит из введения, 3 глав, заключения, определений и сокращений, а также списка использованной литературы из 16 ссылок.

В дипломной работе рассматриваются несколько вопросов:

С использованием программы PASS предсказаны возможные фармакологические активности препаратов и вероятность их проявления.

В условиях реакции Манниха взаимодействием N-бутоксипропилпиперидин-4-она с 3-имидазолопропиламинополученный 3-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан. На основании ИК-спектров подтверждено его образование.

Исчерпывающим гидрированием 3-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-она в условиях реакции Кижнера-Вольфа получен соответствующий 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан.

С целью поиска биологически активных веществ синтезирован оксим 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она и его O-бензоилпроизводное.

## ABSTRACT

In this thesis, the synthesis and properties of new derivatives of 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane and their physicochemical properties in human life, in medicine, are investigated.

Thesis consists of an introduction, 3 chapters, conclusion, symbols and abbreviations, as well as a list of references.

Using the PASS program, the possible pharmacological activities of the drugs and the likelihood of their manifestation are predicted.

A novel 3- (3-n-butoxypropyl)-7-(3-imidazolopropyl)-3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonane was obtained under Mannich reaction conditions by the interaction of N-butoxypropylpiperidin-4-one with 3-imidazolopropylamine. Based on the IR spectra, its formation was confirmed.

Exhaustive hydrogenation of 3- (3-n. butoxypropyl)-7-(3-imidazolopropyl) - 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonan-9-one under the kizhner-wolf reaction conditions yielded the corresponding 3,7-diazabicyclo [ 3.3.1] nonan.

In order to search for biologically active substances, oxime 3,7-diazabicyclo [3.3.1] nonan-9-one and its O-benzoyl derivative was synthesized.

## МАЗМҰНЫ

<b>КІРІСПЕ</b>	6
<b>1 ӘДЕБИ ШОЛУ</b>	7
1.1 Диазабицикло[3.3.1]нонан және оның туындыларының 7 биологиялық, химиялық және дәрілік қасиеттер	7
1.2 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан туындылары және олардың физика-химиялық қасиеттері	8
1.3 3,7-Диазабицикло [3.3.1] нонанның синтезі	11
<b>2 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ</b>	14
2.1 3-(3-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7- диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-онның синтезі	14
2.2 3-(3-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7- диазабицикло[3.3.1]нонан синтезі	15
2.3 3-(3-Бутоксипропил)-7-[3-(3-имидазол-1-ил)пропил]-3,7- диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-онның (2.22) оксими синтезі	15
2.4 3-(3-Бутоксипропил)-7-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3,7- диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның О-бензоилоксими синтезі	16
<b>3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ</b>	17
3.1 3-(3-н.-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7- диазабицикло-[3.3.1]нонанның ықтимал биологиялық белсенділігі	17
3.2. 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7- диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның синтезі	20
3.3 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицик- ло[3.3.1]нонан синтезі, қасиеттері және құрылысы	23
3.4 3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар қатарының оксимдері және О-бензоилоксимдерінің синтезі, қасиеттері, құрылысы	24
<b>4 ҚОРЫТЫНДЫ</b>	27
<b>5 АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР</b>	28
<b>6 ҚОЛДАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ</b>	29

## КІРІСПЕ

Бұл жұмыс жаңа потенциалды биологиялық белсенді 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан(биспидин) туындылары синтезіне арналған.

**Жұмыстың өзектілігі.** Денсаулық сақтау мен емдеудің көптеген салаларында әдетте антидепресептік препараттар маңызды және қажетті медициналық қызмет болып саналады. Бұл препараттар жиі қол жетімді және зиянды әсер етпейді.

Құрылымда кең таралған пиперидин және биспидин фрагменттері бар органикалық қосылыстардан жасалған (3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан) табиғи және синтетикалық препараттар. Олардың табиғи және синтетикалық агенттері дәрі-дәрмектегі практикада жоғары тиімді физиологиялық белсенділіктің кең спектрімен, соның ішінде дегидратациялық, антиаритмикалық, анти-ракпен және басқа да медициналық өнімдермен қолданылады.

Мәселені шешу дәрежесі. Ғалымдар осы дәрілік дәрі-дәрмектердің көбінде жаһандану кезінде медицина саласындағы диазабициклоның пайдалы рөлін анықтап, зерттеді.

**Зерттеу жұмысының нысаны:** 3-(3-н.-бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он – фармакологиялық активті заттардың синтезі.

**Дипломдық жұмыстың мақсаты мен міндеттері.** Осы жобаның зерттеу мақсаты 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан туындыларының фармакологиялық қасиеттерін бағалау және жаңа фармацевтикалық препараттарды әзірлеуге жарамдылығын анықтау болды және 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (биспидинон) жүйесіндегі азот атомына 3-н.-бутоксипропил- және 3-имидазолпропил- орынбасушы топтарын енгізіп зерттеу объектілерін кеңейту және олардың физика-химиялық, спектралдық қасиеттерін анықтау.

### **Дипломдық жұмыстың міндеттері:**

1. Негізгі бастапқы зат ретінде қолданылатын 3-(3-н.-бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онды синтездеу,
2. Синтезделген биспидинонды тазалау және оның құрылымын нақты түрде анықтау,
3. Потенциалды фармакологиялық заттардың синтоны боп келетін биспидинонды Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында модификациялау арқылы сәйкес 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанды алу.
4. Гидроксиламин гидрохлоридімен биспидинонның әрекеттесуі негізінде сәйкес оксим алу және оны әрі қарай ацилдеу арқылы О-бензоилоксимді синтездеу.

**Жұмыстың ғылыми жаңалығы:** N-алкоксиалкилпиперидинон-4 негізінде жаңа потенциалды фармакологиялық белсенділігі бар қосылыстарды алу.

**Жұмыстың практикалық құндылығы:** Жұмыстың күтілген нәтижесі фармакологиялық активті заттарды алу.

## 1 ӘДЕБИ ШОЛУ

### 1.1 Диазабицикло[3.3.1]нонан және оның туындыларының биологиялық, химиялық және дәрілік қасиеттері

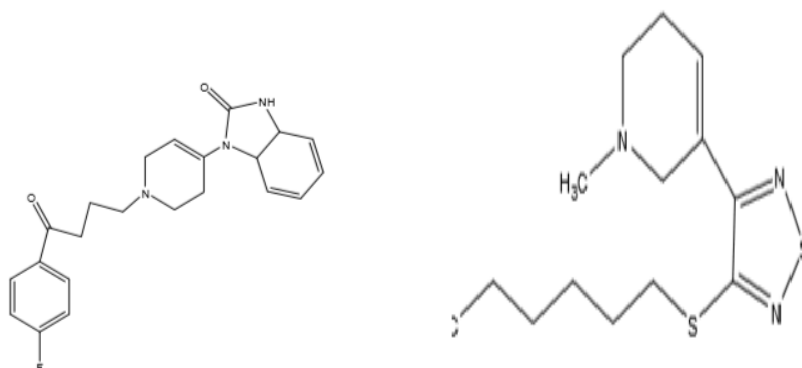
Диазабицикло және оның туындылары фармакологиялық қызметтің кең ауқымына ықпал етеді. Медициналық салада алғаш танылған кезде пиперидин көптеген жылдар бойы морфиннің құрылымдық құрамдас бөлігі ретінде қолданылған. Осы құрылымдық компоненттердің арқасында диазабицикло және оның туындылары көптеген маңызды фармацевтикалық препараттар мен жұқа химиялық заттарды синтездеу үшін қажет. Диазабицикло маңызды, өйткені көптеген алкалоидтар, фармацевтикалық, агрохимиялық және синтетикалық заттар биологиялық пайдалану шегі болып саналады [1].

Диазабицикло синтезі - бұл полиаксаттық пиперидинді алу тәсілі. Зерттеушілер гетероциклді қосылыстардың түрлері бойынша зерттеулер жүргізді. Диазабицикло әр түрлі пиперидин туындыларының өндірісінде маңызды болып табылатын пиридиндерден синтезделеді.

Диазабицикло туындылары шағын химиялық заттарды синтездеуге арналған қосымша фармацевтикалық препараттар көзі болып табылады. Диазабицикло құрылымы пароксетин, респерон, метилфендит, ралоксифен, миноксидил, дроперидол, месориазин, мегеридин, мелперон физикохимиялық агенттері, N-метил-3-пиперидибензилат және фармацевтикада да кездеседі.

Тетрагидропиридиннің туындылары антимикробтық, антималярлық, антиконвульсант, антипаразитикалық, цитотоксической, противои инфекциялық, пестицидтік қасиеттерді қоса алғанда, фармакологиялық қызметтің кең ауқымын қамтиды. Ядро көптеген терапиялық агенттердің құрамына кіреді, оның ішінде көптеген антигистаминдер, антисептикалық, антиаритмикалық, антиретровирустық және көптеген басқа фармацевтикалық және табиғи өнімдер. Диазабицикло туындылары бірнеше фармакологиялық қызметтер үшін қолданылады, олардың көпшілігі мыналарды қамтиды: антибактериалды, қабынуға қарсы, антиоксидантты, қабынуға қарсы және антибактериальды әсерлері сияқты.

Тетрагидропиридин туындылары, дроперидол және тазомелин (1.1-суретке сәйкес) пайдалы антиссинг және антипсихотикалық когнитивті дисфункционалды шизофренияны емдеу үшін қолданылатын дәрілер.



Сурет 1 Дроперидол және тазомелин

Пайдаланылатын негіз диазабицикло, сондай-ақ еріткіштен алынған. N-формилпиперидин - басқа амидті еріткіштерге қарағанда жақсы полярлық еріткіш. Диазабициклоакалдың заманауи өндірістік қосымшаларының бірі резеңке вулканизация үдеткіші болып табылады [1].

### **1.2 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан туындылары және олардың физика-химиялық қасиеттері**

Елімізде соңғы жылдары иммунитеттің әлсіз болуының салдарынан жүрек, қатерлі ісік және вирустық аурулар көбейіп бара жатқандықтан, жаңа белсенділігі жоғары дәрілік препараттарды зерттеудің маңызы артып келеді. Сол себепті қазіргі таңда химияның басты мақсаттарының бірі- медицинаға көмегін тигізетін жаңа әсері жоғары және адам денсаулығына қауіп төндірмейтін биологиялық белсенді дәрі-дәрмекті іздеу және оны зерттеу болып табылады.

3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан туындылары және олардың туындыларының қазіргі таңда фармацевтикалық қасиеттері жоғары. Өздерінің трансформациясының нәтижесінде алынған заттардың биологиялық белсенділігі мен беріктігі бастапқыдан ерекшеленуі мүмкін.

Қазіргі уақытта синтетикалық препараттар үш негізгі кезеңде шығарылады.:

- биологиялық матрицаның модификациясы;
- табиғи қосылыстардың молекулалық дизайны;
- органикалық қосылыстардағы бірқатар гетероциклдердің молекулалық дизайны
- органикалық қосылыстардағы бірқатар гетероциклдердің молекулалық құрылымы.

Қазіргі уақытта синтетикалық органикалық химияның негізгі мәселелерінің бірі - жақсы практикалық қасиеттері бар жаңа заттардың синтезі.

Оларды қолдану саласы (медицина, ауыл шаруашылығы, тұрмыстық техника, химиялық заттар). Осы синтездің негізгі мақсаттарының бірі Қазақстандағы шөп медицина синтетикалық баламаларын іздестіру және оларды өндіріске тарту болып табылады.

Жақында органикалық қосылыстар анестетиктерді іздеуге, оның ішінде пиперидин туындыларына бағытталған.

Заманауи синтетикалық органикалық химияның өзекті мәселелерінің бірі практикалық пайдалы қасиеттері бар жаңа заттардың синтезі болып табылады. Пайдаланылатын аумағы көп (медицина, ауыл шаруашылығы, тұрмыстық химия және т.б.). 3.7-Диазабицикло [3.3.1] нонан жүйесіндегі азот атомындағы циклопропилметилді орынбасар топтарының физика-химиялық және биологиялық қасиеттеріне әсерін анықтау.

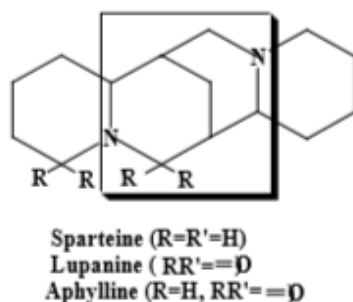


3.7-Диазабицикло [3.1.1] Нонан туындылары физиологиялық белсенді заттар түрінде реакция механизмін зерттеудің ыңғайлы үлгісі, электрондық әсерді трансплантациялау мәселесі ретінде қолданылады.

Аза туындыларының және 3,7-диазабицикло [3.1.1] нонанның ерекшелігі, соның ішінде нейрохирургтер мен психотроптық заттар, соның ішінде асқазан мен жүрек ауруларын емдеу үшін қолданылатын дәрілік заттарды қоса алғанда жоғары антиаритмиялық әсерлері бар дәрілік заттар.

Қазіргі уақытта органикалық синтездің маңызды бөлігі еліміздің фармацевтикалық өнімдеріне синтетикалық балама іздеу және олардың өнімдерін өндіру болып табылады.

3.7-Диазабицикло [3.1.1] нонандар алколоидтердің құрамына кіреді, мұндай алколоидтардың бірі спартен тетрациклинді алкалоид болып табылады. Бұл зат жүректің біркелкі бұлшықетіне жақсы әсер етеді. Бұл антиаритмидердің бірінші класына жатады. Ең маңызды міндеттердің бірі - спартеиннің базалық құрылымын анықтау және болжау (1-суретте көрсетілген), антиаритмиялық әсерге ие. Эксперимент зерттеудің анықтамасына байланысты 3,7-диазабициклононанның фрагменті екенін көрсетті.



Сурет 1.1 Спартеин құрылымы

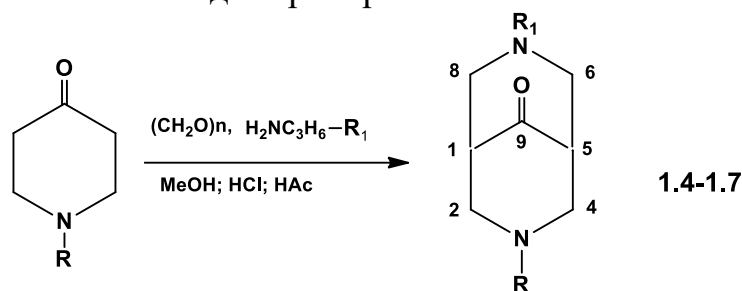
Спартеиннің биореактивтілігі өте жоғары болса да, оның улылығы оның көлемін шектейді.

Cytisus және Lupinus түрінде өсімдіктердің сирек кездесетін спартенді қасиеттері жоғары белсенді және аз улы заттар мен фармацевтикалық препараттардың зерттеушілерінің синтезіне себепші болды. Эксперименттер нәтижесінде белсенді субстанциядан, белсенді ингредиент Спартеннен, әртүрлі алмастырғыштардан 3,7-диазабициклононан жаңа туындысы алынды.

Органикалық қосылыстардағы пиперидин циклінің болуы олардың фармакологиялық қасиеттеріне, анальгетикалық белсенділігіне әсер етеді.

Бір молекуладағы екі пиперидин молекуласының синтезін, олардың физикалық-химиялық, биологиялық және басқа қасиеттерін зерттеу нәтижелері. Мұндай қосылыстардың мысалында,  $\gamma$ -пиперидон 3,7-диазабициклононанның бициклді аналогтары көрсетілген. 3,7-диазабициклононондардың синтезі, олардың жақында фармакологиялық белсенділігі қарқынды зерттелді. Осы туынды құралдардың жылдам шығарылуы және заттың төмен құны осы қосылыстардан өзгеше қасиеттері

бар жаңа құрылымдарды сатып алуға көптеген мүмкіндіктерді береді. Оларды синтездеудің бірнеше негізгі әдістері бар.



1.1-1.3

1.1  $R=C_2H_4OC_2H_5$ ,

1.4  $R=C_2H_4$ ,  $R_1=CH_2$

1.1  $R=C_2H_4$

1.5  $R=C_3H_5Oi-C_3H_7$ ,  $R_1=C_2H_4$

1.1  $R=C_3H_5Oi-C_3H_7$ ,

1.6  $R=C_3H_5Oi-C_3H_7$ ,  $R_1=C_2H_4$

1.5  $R=C_3H_5Oi-C_3H_7$ ,  $R_1=C_3H_6$

Сурет 1.2 3,7-Диазабициклононан туындыларының алынуы

Манних реакциясындағы N-алмастырылған пиперидин-4-ы (2.1) бар әртүрлі бастапқы аминдер: 3-циклопропилметиламин, 3-изопропоксипропиламин, 3-бутоксипропиламин, 3-морфолинопропиламин және мұзды сірке қышқылында парахидром және метанолды ортада 3,7-диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар (1.1-1.3) 46.8-64.1% шығуымен синтезделді (1.2-суретте көрсетілген).

Зерттеулер N, N-диалкоксиалкилорынбасқан 3,7-диазабициклононандар жоғары анальгетикалық белсенділікке ие екенін көрсетті. Карбониль тобының реактивтілігін анықтау үшін жаңа ықтимал күшті және белсенді қосылыстарды алу үшін, Кижнер-Вольф реакциясы (1.3-суретті қараңыз) жоғарыда көрсетілген (1,4-1,7) төмендеуі бар биспининдердің тотығуы.

Қолданылатын еріткішке қарамастан, диамид анионның протонының қатысуымен көмірсутегі және азот молекулаларына ыдырайды.

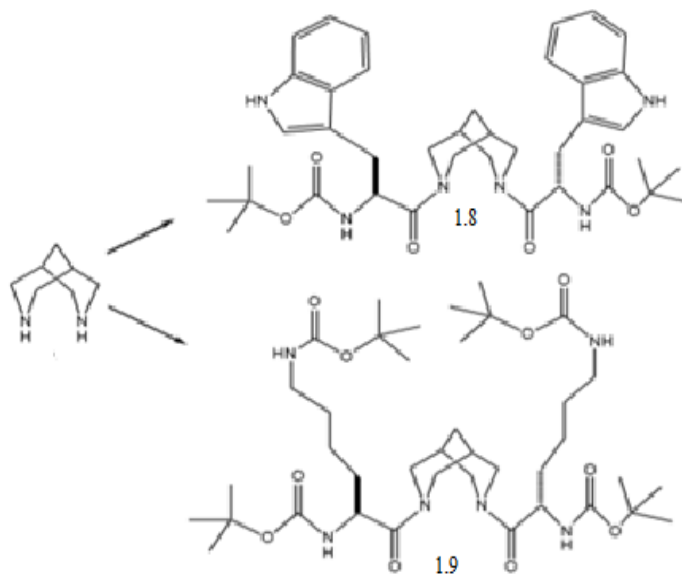
Кижнер-Вольф реакциясы көмірсутектерді және азотты көмірсутектерге гидронармен алмастырумен көміртекті қосылыстардың ыдырауымен расталды. Гидразондардың реакция жылдамдығын жалпы редукциямен анықтау кезеңінде диимидті қалыптастыру еріткіштердің тікелей ыдырауын азайтады.[2]

Фармакологиялық белсенділігі бар заттар алу үшін 3,7-диазабициклонононан реакциялары Хуан-Минлон (1.2) көмегімен жасалды, нәтижесінде 3,7-диорынбасқан 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан 47.4 -74,2% алынған. Заманауи ғылыми әдебиетте, мысалы, 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан (биспиндин) және олардың туындылары химиялық қасиеттеріне байланысты, мысалы, осы қосылыстардың класы практикада кеңінен қолданылады. 3.7-

Диазабицикло [3.3.1] нонан емес туындылар никотин ацетилхолинді рецепторларының оң модуляторлары болып табылады, өйткені олар селективті агонистер

Параллель жазықта 3,7-диацил-3,7-диазабицикло [3,3,1] азот атомдарының ион емес алмастырғыштары нейродегенеративті бұзылыстарды емдеуге негізделген тиімді AMPA-рецепторлы модуляторлар әзірледі.

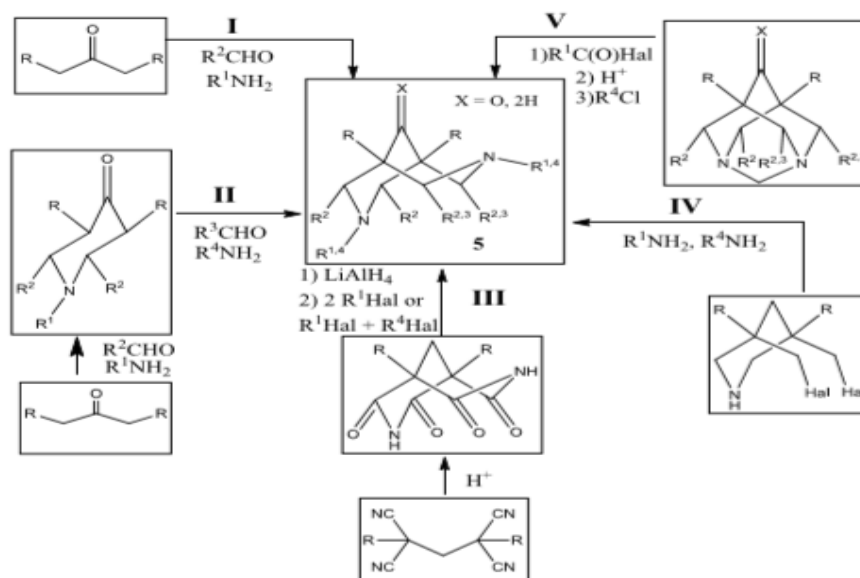
3,7-Диазабицикло [3.3.1] нонан тиімді антивирустық агенттерді дамыту үшін негіз ретінде пайдаланылды. Аминоқышқылдармен байланыстырылған бисипидин туындылары синтезделді және гидрофобты алмастырғыштар мен аминқышқылдарды енгізу JEV-жапон энцефалитінің вирусқа қарсы белсенділігінің дамуына әкелді. Зерттеу нәтижесінде бисипидин сызығы әдебиетте көрсетілгендей аминқышқыл қалдықтарының геометриялық бағдарлануына қабілетті деп есептеледі (1.3 суретке сәйкес). 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан емес синтездер (1.8, 1.9) және 3,7-диазабицикло [3,3,1] аминқышқылдарының алмастырғыштары үшін энцефалитке қарсы тиімді препараттарды дайындау үшін молекулалық негіз болуы мүмкін биологиялық эксперименттер жүргізілді. [3]



Сурет 1.3 3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонаннан синтезделген 1.8, 1.9 қосылыстар

### 1.3 3,7-Диазабицикло [3.3.1] нонанның синтезі

3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан синтезінің басым бөлігі (тривиальды аттың бисипидині) 5 негізгі топқа бөлінуі мүмкін (1.4 суретте көрсетілген).



Сурет 1.4 3,7-Диазабицикло [3.3.1]нонан-5 синтезінің 5-топқа жіктелуі

I - Манних реакциясы және алифаттық аминдер мен бипипиндердің синтезі арқылы карбонил қосылыстары;

II - бастауыш материал ретінде 4-пиперидон қолданатын 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонанондарды синтездеу;

III - карбон қышқылдарының азот туындыларының қышқылдық гидролизі және кейбір жағдайларда 3,7-диазабицикло [3.3.1] алкилдеуі (немесе кейінгі қалпына келтіру);

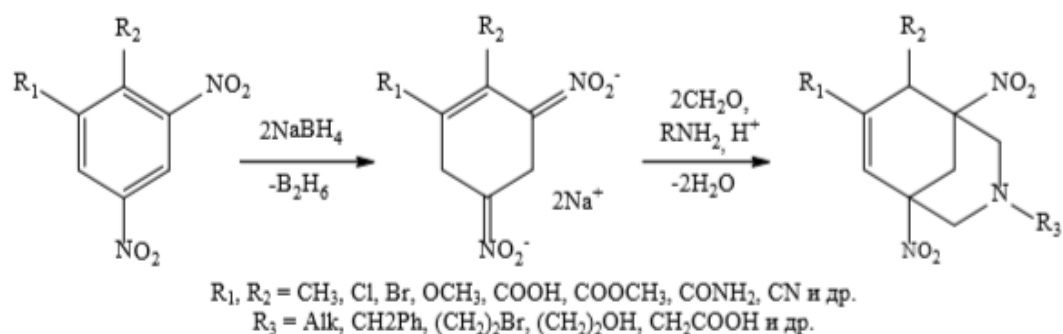
IV – 3,5-бифункционалды пиперидин туындыларының циклизациясы

V - 1,3-диазаадамтан циклінің ашылуы [3].

3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан туындыларының зерттеу олардың кең спектрлі физиологиялық белсенділігіне байланысты қызығушылығын арттырады. Мұндай қосылыстардың алудың әртүрлі тәсілдері бар, мысалы, Маннихтің 1,3-динитропропандар [4], алифаттық кетондар [5], пиперидин-4 және [6] реакциясы арқылы бастапқы аминдер мен формальдегид.

Бұрын ТППУ-нің Органикалық және биологиялық химия кафедрасында Манних реакциясында 3-диазабицикло [3.3.1] нонан синтезделді, бұл динокарбоналарға түрлі антиденелердің бар болуы [7, 8].

Бұл әдіс формальдегид пен бастапқы аминдермен Манних реакциясына енгізілетін гидрит иондары, алифаттық және алкилароматикалық аммоний тұздары бар 1,3-динитропропан мен 2,4-динитрофлюен туындыларының селективтілігіне сәйкес келеді.



Сурет 1.5 Манних реакциясы арқылы 1,3-динитробензол мен 2,4-динитронафтолен синтезінің жүргізілуі

Алынған 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан хинолиз дәйектемелеріндегі көптеген алкалоидтардың құрылымдық фрагменті және олардың әртүрлі биологиялық белсенділігі болғандықтан, 2-гидрокси-3,5-динитропиридинді биспиндинов синтезі үшін субстрат ретінде пайдалануды ұсынамыз [9].

Осылайша, пахикарпин перифериялық тамырлардың спазмы үшін медицинада қолданылады. Бұл ынталандыруды ынталандырады және жатырдың бұлшықеттерін ынталандырады және еңбек белсенділігін арттыру үшін қолданылады [10]. Цицизин автономды жүйке жүйесінің ганглиясына ынталандырады және аналитикалық тыныс алуды тоқтатады [11].

## 2 ТӘЖІРБИЕЛІК БӨЛІМ

Реакцияның және синтездің йод қышқылында йодтың камерасындағы йодтың дифференциациясы анықталды, жіңішке қабатты хроматография (HF) және үшінші дәрежелі алюминий. Қосылыстардың ИҚ спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде жұқа қабатты пленкасында, ЯМР  $^{13}\text{C}$  және  $^1\text{H}$  спектрлері сутегі ядроларында 300 МГц жұмыс жиілігі бар «Varian» фирмасының «Mercury-300» (300 МГц) спектрометрінде  $\text{CDCl}_3$ -те жазылды. Синтезделінген қосылыстардың элементтік нәтижесі, ИҚ және ЯМР спектрлері экспериментті талдау бөліміндегі кестелерде көрсетілген.

### 2.1 3-(3-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-онның синтезі

3-(3-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он. Механикалық араластырғышы бар, кері салқындатқыш пентамызғышпен жабдықталған төрт мойынды 300 мл-лік колбада 40 мл метанолды азот тоғімен деоксигениздеп, жарты сағаттан соң N-(3-бутоксипропил)пиперидон-4:(3-имидазолпропил)амин:параформ 1:1:8 қатынасында) 6,15 г (3-имидазолпропил)амин, 6,2 г параформ, 4 мл сірке қышқылы мен 2,73 мл концентрленген тұз қышқылы қоспасы қосылып, 20 минут бойы азот атмосферасында араластырады. 11 г N-(3-бутоксипропил)пиперидон-4 (2.1) 4 мл сірке қышқылында 17 мл метанолда ерітіп, тамшылата отырып қосады да оны  $65-75^{\circ}\text{C}$  қыздырады. 12 сағаттан соң параформальдегидтің екінші эквивалентін салып, сол температурада 15 сағ араластырылады. Реакциялық қоспаны 89 мл суда ерітеді. Диэтил эфирімен 4-5 рет экстракция жасау арқылы параформның реакцияға түспеген бөлігінен тазартып, сулы қабат рН 10-12 дейін сілтілендіріліп, хлороформмен (4x20 мл) экстракцияланады. Органикалық қабатты  $\text{MgSO}_4$  қатысында кептіреді. Еріткішті буландырып, алынған өнімді бағаналы хроматография әдісімен бөліп алады.  $R_f$  0,29 ( $\text{Al}_2\text{O}_3$  бензол:изопропанол, 6:1),  $n_D^{20}$  12,8 г (теориялық шығымнан 68,5 пайыз) 3-(3-бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2.2) алынды.

## **2.2 3-(3-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло- [3.3.1]нонан синтезі**

Механикалық араластырғышпен және кері салқындатқышпен жабдықталған төрт мойынды колбаға 5г (0,0138 моль) 3-(3-имидазолпропил)-7-(3-бутоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он (2.2) және 2.21 г (0,069 моль) гидразин гидратты (99 пайыз ерітіндісі) 40 мл триэтиленгликольда ерітіп құяды. 70°C араластыра отырып 9.6 г КОН қосады, температураны 160-170°C көтеріп 3 сағат қыздырады. Суды және гидразин гидратты су сорғысында айдайды. Бөлме температурасына дейін салқындатып, қалдыққа 68 мл су қосып диэтил эфирімен экстракцияланады. Экстрактыны MgSO<sub>4</sub> қатысында кептіреді. Еріткішті буландырып, алынған өнім бағаналы хроматография әдісімен бөлініп алынады. n<sub>D</sub><sup>20</sup> 1,481, R<sub>f</sub> 0,47 (бензол:изопропанол 7:1) 1,93 г (теориялық шығымнан 40,1 пайыз) 3-(3-имидазолпропил)-7-(3-бутоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан (2.3) алынды.

## **2.3 3-(3-Бутоксипропил)-7-[3-(3-имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2.22) оксими синтезі**

Механикалық араластырғыш, тамшылатқыш құйғымен және хлоркальций түтігімен жабдықталған үш мойынды колбадағы 2 г (0,0062 М) (2.1) 3-(2-этоксипропил)-7-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онға 36,5 мл этил спирті және 0,74 г (0,0093 М) пиридин қосып, араластырғышпен араластыра отырып 1,12 г (0,016 М) тұз қышқылды гидроксилламин қосады. Реакциялық қоспаны 110-120°C қыздырып 20 сағ ұстайды. Еріткіш буландырылып, қалдық 10 мл суда ерітіледі, рН~12 болғанша NaOH-мен сілтілендіріп, хлороформмен экстракцияландырылып, MgSO<sub>4</sub>-мен кептіреді. Еріткішті буландырады. R<sub>f</sub> 0,066 (бензол:изопропанол 20:1) 1,67 г (теориялықтан 79,9%) ашық сары май күйінде 3-(2-этоксипропил)-7-[2-(пиперазин-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2.3) оксими алынды.

## **2.4 3-(3-Бутоксипропил)-7-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның О-бензоилоксимі синтезі**

Дөңгелек түпті қолбаға 2,0 г (0,0053 моль) 3-(3-бутоксипропил)-7-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2.3) оксимін 22,4 мл абсолютті бензолда ерітеді. Оксим толық ерігеннен кейін 0,74 мл хлорлы бензоилдің 2 мл абсолютті бензолдағы ерітіндісін тамшылатып қосады. Қоспаны араластырып қояды. 5 мл су мен поташпен өңдейді. Сулы-сілтілі ерітіндіні хлороформмен экстракциялап, MgSO<sub>4</sub> қатысында кептіріледі. Еріткішті буландыра отырып. R<sub>f</sub> 0,91 (бензол:изопропанол 7:1) 1,95 г (94,2% теориялықтан) май тәрізді 3-(3-бутоксипропил)-7-[3-(имидазол-1-ил)пропил]-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2.4) О-бензоилоксимі алынды.



### 3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ

#### 3.1 3-(3-н.-Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның қимтал биологиялық белсенділігі

Қазіргі уақытта жаңа препараттарды зерттеу және дамыту қарқынды дамып келеді: химиялық қосылыстарда биологиялық белсенділіктің бірнеше түрі ғана тексеріліп, олардың синтезі арқылы анықталған негізгі құрылымдардың қасиеттері жеке-дара оңтайландырылған. Сонымен қатар, зерттеу үшін таңдалған затқа тән биологиялық белсенділіктің көптеген түрлері әлі анықталмады. Әрбір қосылыс биологиялық белсенділіктің бір немесе бірнеше түрлерін көрсете алады. Олардың кейбіреулері теріс әсерлерге байланысты улы болып саналса да, басқа түрі жаңадан тіркелген препараттың негізі болып табылады [12]. Дәрілерді дайындау стратегиясы белгілі бір дәрілердің емдеу деректеріне байланысты болады. Жоғары және нақты биологиялық белсенді заттармен (әсіресе компьютерлер негізінде) қосылыстар іздеу стратегиясы бастапқы деректердің болуына байланысты [13-15]. Биологиялық белсенділік - қосылыс биологиялық объектісімен өзара әрекеттесудің нәтижесі. Бұл заттың сипаттамасына (молекулалық құрылым және физика-химиялық қасиеттер), биологиялық нысаны мен әрекет ету әдісіне (енгізу, өлшем) сәйкес келеді. Эксперименттер субстанцияның эксперименталды биологиялық белсенділігінің ерекшеліктерін есепке алмағанда пайда болатын биологиялық әсерлер комплексі осы заттың биологиялық белсенділігі аймағы деп аталады.

Бұл субстанцияның молекулалық құрылымына байланысты заттың сапалық сипатын сипаттайды. Бастапқы материалдың белсенділігі әлсіз болса да, бірінші қосылыстың заттар биологиялық белсенді болуы керек және бұл негізгі критерий болуы керек [16]. Кейбір химиялық қосылыстарды эксперименттік зерттеу мүмкін емес. Қазіргі уақытта есірткінің бір немесе одан да көп биологиялық әсеріне қазіргі скринингтің қажеттілігіне көңіл бөлу қиын.

Заттың биологиялық белсенділігін жан-жақты зерделеу химиялық қосылыстардың қызметін бағалау және салыстыру сынақтарының дәлелденген нәтижелеріне жіберу арқылы компьютерлік болжау технологияларын қарқынды дамытуды қамтамасыз етеді. Қазіргі уақытта компьютерлік әдістерде «лиганд-рецепторлардың» рөлі, сондай-ақ «сандық құрылымдық-белсенділік коэффициенті» (QSAR) молекулалық модельдеу эффектілері, құрылымдық-белсенділік-қатынастар зерттеледі және цифрлық қарым-қатынаста негізгі құрылымдардың қасиеттерін оңтайландыру үшін қолданылады. Компьютерлендірілген ПАСС жүйесі (заттарға арналған белсенділік спектрін болжау) «құрылымдық белсенділік» және В.Н. Орехович атындағы биомедициналық химия ғылыми-зерттеу институтында бірнеше биологиялық активті химиялық белсенді заттардың пайдаланылуына негізделген.

PASS-тың негізгі міндеттері:

1. биологиялық белсенділіктің болжамы;
2. химиялық қосылыстардың құрамын сипаттау;
3. «Құрылым - Қызмет» - SAR деректер базасы арасындағы дереккөз және білім базасы;
4. аймақтың биологиялық белсенділігін болжау алгоритмі.

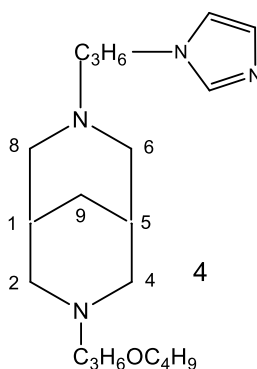
PASS-тахимиялық қосылыстардың биологиялық белсенділігі анық анықталған. Әр қосылым үшін көруге болатын әрекеттер бар. Осыған байланысты, біз «кінәсіздік презумпциясы» принципін басшылыққа аламыз: PASS бұл заттың биологиялық белсенділігімен үйлеспейтінін қарастырмайды. Алайда, кейбір жағдайларда кейбір элементтердің мазмұны туралы деректер болмаса да, белсенділік тексерілмейді. Бұл болжам, құрылымдық-белсенділік қатынастарының статистикалық маңыздылығында қолданылатын PASS алгоритмі осы негізде жасалған болжамдарға ықпал етпейді.

PASS-ні пайдалану кез келген әдісті органикалық қосылыстарды объективті түрде жіктеуге болады. Егер ұқсас класстар молекулалардың құрылымының нақты қасиеттері бойынша анықталса, онда сол сыныптағы жіктеу туралы болжам толықтай табысты болады.

Мысалы, PASS мәндерінің мәндері «белсенділік» ретінде зерттеледі: егер құрылымының мәні осы ауқымда болса, зат «белсенді», ал басқа жағдайларда «белсенді емес». Демек, PASS ауқымы биологиялық белсенділікті пайдаланудан әлдеқайда кең.

PASS-де биологиялық белсенділікті жоспарлауға байланысты белсенділігі және ықтималдығы  $R_a$  («белсенді») және  $R_i$  («белсенді емес») болып табылады.

Реттелу  $P_a$ - $P_i$  алуан түрлілігінің азаюымен белсенділіктің төмендеу ықтималдығы бар, ұсынылған аймақтың жоғарғы бөлігінде түзету жүргізіледі. Бағалау қызметінің аумағы кез-келген іріктеу нәтижелеріне, мысалы, « $P_i$  қарағанда», талданады. PASS орта есеппен 85 пайызға ие болғандықтан, оны іс жүзінде қолдануға болады. [17]



Сурет 3.1 2 – 3-(3-н.бутоксипропил)-  
7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан

PASS бағдарламасы жаңа биспидин туындыларын талдау үшін фармакологиялық қызметтің мүмкін түрлерін қарастырды. 3.1-кестеде PASS программасының синтезделген 1-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның синтезі (3.1-суретке сәйкес) туындыларының қолданылу аймағы келтірілген.

Кесте 1 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло- [3.3.1]нонанның ықтимал биологиялық белсенділігі

Pa	Pi	Фармакологиялық белсенділік
0,825	0,025	Фобияларға қарсы
0,744	0,029	Антиневротикалық
0,742	0,015	5-O-(4-сoмагоул)-D-quinatе 3'-моноохугенасе ингибиторы
0,713	0,014	Тынысты сергітетін
0,693	0,010	Сергітетін, әлдендіретін
0,681	0,052	Экземаларға қарсы
0,679	0,009	Қышынуға қарсы
0,666	0,005	Анальгетик
0,622	0,004	Жергілікті анестетик
0,611	0,006	Спазмолитик , папаверинге ұқсас
0,605	0,024	Спазмолитик, қуыққа арналған
0,599	0,012	Аллергиялық қышынуға қарсы
0,598	0,015	Спазмолитик
0,585	0,007	Жөтелге қарсы
0,540	0,035	Вирусқа қарсы
0,538	0,005	Паркинсон ауруына қарсы, дененің қурысуын басатын
0,528	0,004	Паркинсон ауруына қарсы, треморды басатын
0,508	0,034	Антиконвульсант
0,479	0,005	Антигистаминді

Ескертулер: 1 - Pa - белсенді болу ықтималдылығы;

2- Pi - белсенді болмау ықтималдылығы.

3.1 Кестеден көрініп тұрғандай, жаңа 1-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанның туындысы фобияларға қарсы, антиневротикалық, анестезирлеуші, жергелікті анестезия қасиеттерінің ықтималдылығы 47,9–82,5 пайызды құрайды. PASS бағдарламасының болжамдарына сүйене отырып, қорытынды анализдің нәтижесінде анестетикалық белсенділіктің 3,7-диалкоксалкилдің негізгі қайталама дендритіне әсер етуі туралы қорытынды жасалды.

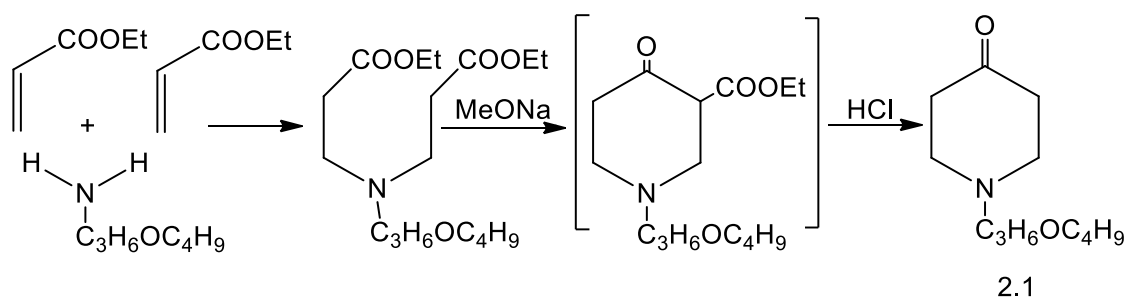
### 3.23-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның синтезі

Жақында иммундық жауап нақты заттардың пайда болуына бағытталған. Дәрі заттардың адам ағзасына әсері иммунитетті арттырады және иммундық белсенділіктің артуына байланысты болады.

Иммундық тұрақтандырғыштар, стимуляторлар, сепараторлар құзыретті жасушаға әсер ететін жауапты модификаторлар. Оларға түрлі микроорганизмдердің, өсімдіктердің, жануарлардың тіндерінің, органдардың химиялық синтезі кіруі мүмкін.

Кең спекторлы қосылыстардың жаңа кластерлері 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонанның гетероциклдік туындыларынан, соның ішінде анальгетиктер, анестетиктер, антиаритмиктер, антиспазодицикс, иммуностабилизаторлар және бактерияға қарсы заттармен анықталды. Демек, 3,7-диазабицикло [3.3.1] бірқатар жаңа гетероциклді туындылардың синтезі азот атомдары бойынша алкоксиалкил, гетероциллалкил орынбасарларының әсерлерін анықтау үшін қосылыстардың қасиеттерін күшейтуге мүмкіндік береді.

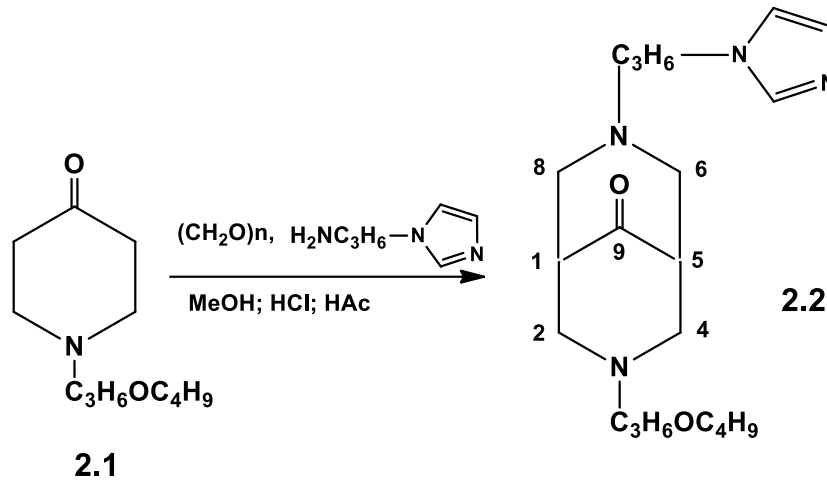
Дикман реакциясы бойынша (3.2суретке сәйкес) N-бутоксипропилпиперидин-4-онның синтезі



Сурет 3.2 N-бутоксипропилпиперидин-4-онның синтезі

N-бутоксипропилпиперидин-4-он басқа бастапқы заттарды синтездеуде қолданылды.

N-бутоксипропилпиперидин-4-бір синтезі (2.1) бір уақытта конденсациясында (3.3суретке сәйкес) 3- (3-метилпропоксипропил) -7- (3-имидазолопропил) -3,7-диазабицикло нонан-9-он[3.3.1] сәйкес синтезделді 40%.



Сурет 3.3 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он синтез синтезі

Синтезделген (2.2) бициклді кетон бағаналы хроматографияның көмегімен бензол:диоксан - 5:1 элюенті арқылы бөлініп, реакция өнімдері сұйық май түрінде болды. (2.2)

Биспидинонді дайындау, құрастыру және құрастыру ЖҚХ-спектрометрия ( $Al_2O_3$ , элюент-бензол: изопропанол 6: 1), қарапайым сараптама және ИК және ЯМР-спектроскопия әдістерімен анықталды (3.2-кесте).

Кесте 3.2 – (2.2) 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның шығымы мен физика-химиялық сипаттамалары

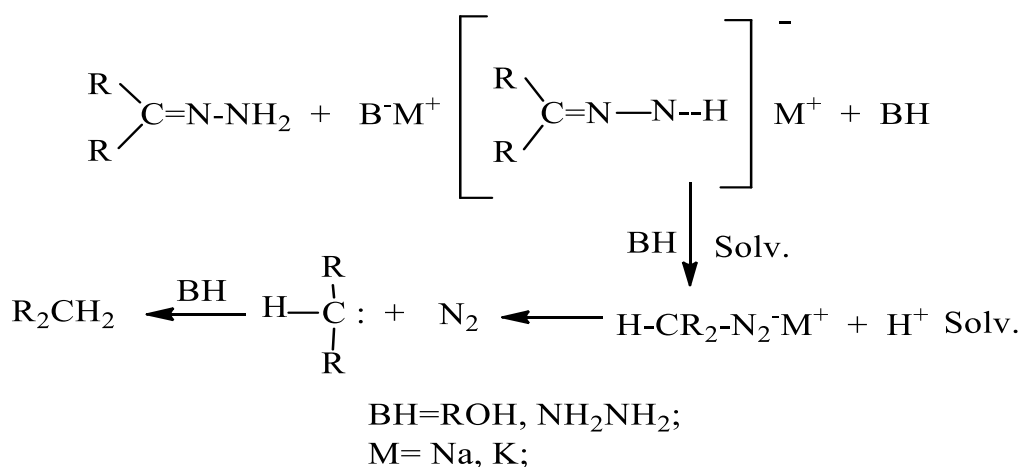
Қосылыс	ШЫҒЫМ %	$R_f$	Есептелген,% Т		ИК-спектр, $cm^{-1}$	
			абылған,%		C=O	C-O-C
			C	H		
1.1	68	0,29	$\frac{62,96}{63,37}$	$\frac{9,90}{10,01}$	1732	1111

Синтезделген (2.2) 3,7-диазабицикло [3,3,1] нано-9-тиамин ИК спектрінде карбонил тобының  $1732\text{ см}^{-1}$  көмірқышқылдық валентті диапазонының ені  $1111\text{ см}^{-1}$  болды (3.2-кесте).

(2,2) 3- (3-бензо-бутил) -7- (3-имидазолопропил) -3,7-диазабицикло [3,3,1] нанон-9-дан  $214,4\text{ м}$  спектрінде карбонил тобының көміртегі атомының әлсіз сигналы синглон формасы.  $46,7\text{ м}$  Екі аймақта C1,5 атомдарының қосарланған сигналы көміртегі атомдары мен көміртегі атомдарының азот атомдарының атомдық қарқындылығын пайдаланатын бициклді өнімнің пайда болуын дәлелдейді.

### 3.3.3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан синтезі, қасиеттері және құрылысы

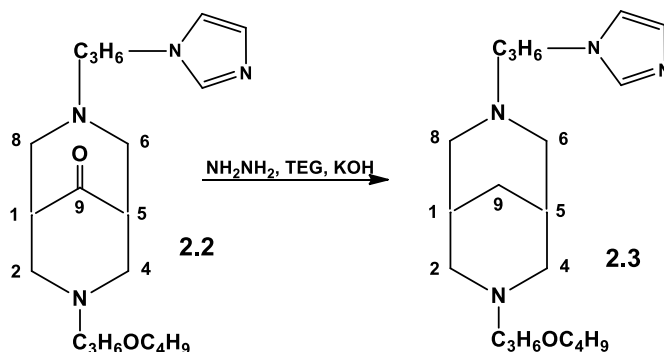
Зерттеу нәтижесі N, N-диалкилорынбасқан бар 3,7-диазабициклононандар жоғары анальгетикалық белсенділікке ие екенін көрсетеді. Карбониль тобының реактивтілігін анықтау үшін жаңа потенциалды фармакологиялық белсенді заттар алу мақсатында жоғарыда сипатталған Кижнер-Вольф реакциясында биспинонды қайта тотықтыру (2.2). Көміртекті қосылыстардың Кижнер-Вольф реакциясына тотығу-тотықсыздану реакциялары көмірсутекті азоттың гидронеге ыдырауы арқылы көрінеді. Гидронозды азайту реакцияларының жылдамдығын анықтайтын центрің құрылуы еріткіштің әсерінен аниондағы соңғы көміртегі атомына протонды қосып, азот атомынан тікелей протонды ыдырауға алып келеді (3.3-сурет).



Сурет 3.3 Гидразондардың тотықсыздану реакцияларының механизмі  
Қолданылатын еріткішке қарамастан, диамид көмірсутектегі, азот молекуласындағы анион протонының қатысуымен ерітіледі.

(2.2) 3-(3-бутоксипропил)-3-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло [3.3.1]нонан-9-гидроксибензолсульфонат, Кижнер-Вольф реакциясында триэтиленглицинадағы гидразин гидридінің қатысуымен анальгетиктер, (2.3) синтезделген 3,7-диазабициклононан (3.4-сурет)

Биспидиннің физикалық және химиялық сипаттамалары 3.3 кестеде келтірілген.



Сурет 3.4 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның синтезі

Кесте 3.3 (2.3) 3-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-Диазабицикло[3.3.1]нонанның физика-химиялық сипаттамалар

Қосылыс	Шығым, пайыз	R <sub>f</sub>	Есептелген, пайыз		Табылған, пайыз	
			С	Н	С	Н
1.5	40	0,47	65,80	10,97	65,82	10,99

(2.3)Карбонил тобының абсорбция жолағы бициклді аминнің ИК спектрінде жоғалады.

Синтезделген қосылыс май болғандықтан оны сақтау және пайдалану қиындық тудырады. Оның жиынтық мәртебесінің өзгеруі потенциалды биологиялық белсенді қосылыстың кристалдық өнімін өндіру үшін β-циклодекстрин кешенімен шешілді.

Препарат молекуласының циклодекстрин молекуласына байланыстыру белсенді агент физикохимиялық және биологиялық агентінде кейбір өзгерістер жасады. Жарыққа, жылуға, тотықтырғышқа төзімділік жоғарылап, әлсіреді және ерігіштігі жақсарады. Жағымсыз әсерлер, мысалы, уыттылықты төмендетеді, нәтижесінде ол нақты молекулярлық каскадқа айналып, терапевтік әсерлерді арттырады.

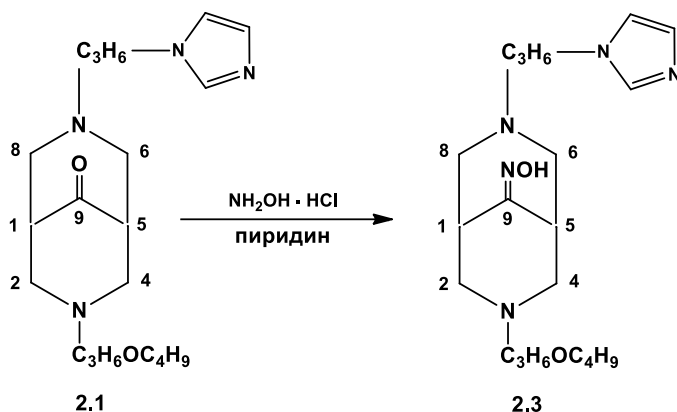
### **3.4 3,7-Диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ондар қатарының оксимдері және О-бензоилоксимдерінің синтезі, қасиеттері, құрылысы**

Кешендегі интеграция әртүрлі экологиялық факторларға, мысалы, температура, жарық, оксиданттарға дәрілік төзімділікті арттырады. Осыған байланысты (2.3) бицидин-β-циклодекстрин кешені синтезделді. 3,7-диазабицикло [3,3,1] -нонидигидрат α-циклодекстриннің су ерітіндісіне қосылып, 50 ° С-ден 55 ° С температурасында кептірілген. Нәтижесінде ақ аморфты ұнтақ кешені 240 ° С температурада ыдырайтын.

Қазақстанда жан басына шаққандағы опиоидты анальгетиктерді тұтыну 115 болып табылады. Денсаулық сақтау кодексі науқасқа ауыр тиетін әсерді азайту үшін медициналық технологияның дәрежесін кепілдік береді. Еуропалықтардың бестен бірі созылмалы аурулармен ауырады, бұл олардың күнделікті анальгетиктерді қабылдауға әкеледі. Дегенмен, бұл препараттар аз әсер етеді, жоғары немесе жоғары бағалардың жанама әсері әрдайым барлық алушылармен кездеспейді, сондықтан созылмалы аурулармен күресте көптеген елдерде денсаулық сақтау проблемасы маңызды болып табылады және экономикалық шығындардың негізгі себебі болып қала береді. Жалғыз Құрама Штаттарында 560-635 миллиард доллар созылмалы

ауруларды емдеуге жұмсалады. Жануарларды зерттеу жүргізіліп жатқандықтан, жаңа антибиотиктерді табуға және сынауға көп уақыт кетеді. Ғалымдар ауру туралы білетін-білмейтінін анықтауы қиын (олар сезінеді ме, жоқ па).

Мәжілістің Әлеуметтік-мәдени даму комитетінің төрайымы Дариға Назарбаева біздің елімізде, Украина сияқты, есірткіге тәуелді анальгетиктер шығару қажеттілігі туралы мәселені көтерді. Дәрі-дәрмектердің қажетті мөлшерін ескірген ақпараттар негізінде медициналық ұйымдар құрастырады және нәтижесінде келесі жылы олардың көлемін арттыру мәселесі төмендейді, өйткені Қазақстанда есірткіге тәуелді анальгетика тұтыну басқа елдерге қарағанда он есе төмен. Есірткіге тәуелді емес анальгетиктер-биспиндинованың жаңа туындыларының синтезі үшін 3-(3-н-бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан-9-он бір әсері зерттелді. 3,7-диазабицикло [3.3.1] нонан-9-он карбоксильді топтың төмен реактивтілігіне ие екендігі белгілі. (2.4) Бициклді кетон оксими 20-25 ° C температурасында күшті тотықтырушы агент (пиридин гидроксиламинді гидроклорид) қатысуымен 94% шоғырлануымен шығарылды (2.4). Құрамның құрамы мен құрылымы элементтік талдау, жұқа қабатты хроматография, ИК және ЯМР спектроскопиямен расталады (3.4-кесте).



Кесте 3.4 - 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолопропил)-3,7-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-он (2.4) оксимінің шығымы мен физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	ШЫҒЫМ, %	R <sub>f</sub>	Есептелген Табылған, %		Брутто формула	ИК-спектр, см <sup>-1</sup>	
			С	Н		ОН	С=N
2.4	49	0,30	$\frac{62,81}{62,72}$	$\frac{9,09}{8,91}$	C <sub>19</sub> H <sub>33</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub>	3104	1672

(2.4) Бициклді оксимнің ИК спектрлерінен 1672 см<sup>-1</sup> аймақтарынан С=N-байланысының және 3104см<sup>-1</sup> аймағынан ОН-тобының жұтылу жолақтары идентифицирленген.



Биспидиндердің наркотикалық емес жансыздандырғыш қасиетке ие жаңа туындыларын синтездеу мақсатында 3-R-7-R<sub>1</sub>-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның (2.4) оксимінің абсолюттік бензол ортада хлорлы бензоилмен әрекеттестіріліп, сәйкес (2.5) О-бензоилоксимдер алынды. Реакцияның жүруі ЖҚХ әдісімен бақыланды. Жаңа 2.5 қосылыстар бөлме температурасында 48 мен 49% (10-кесте) шығыммен алынды. Олардың құрамы мен құрылысы элементтік сараптама, жұқа қабатты хромотаграфия, ИҚ спектроскопия мәліметтерімен нақтыланды (10-кесте).

## ҚОРЫТЫНДЫ

Дипломдық зерттеудің нәтижесінде осындай қысқаша тоқтамдар жасауға болады:

1. PASS бағдарламасы арқылы препараттардың фармакологиялық әсердің шамасы мен қолдану аймағы анықталды.

2. Манних реакциясы жағдайында N-бутоксипропилпиперидин-4-он-3-имидазолпропиламинмен әрекеттесу арқылы жаңа 3-(3-н.бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он алынды. ИҚ спектрі көмегімен оның жалпы құрылысы анықталды;

3. 3-(3-н.Бутоксипропил)-7-(3-имидазолпропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онды Кижнер-Вольф реакциясы жағдайында толық тотықсыздандыруымен, сәйкес 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан алынды.

4. Жаңа биологиялық заттарды іздестіру барысында 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-онның оксими және оның бензой эфирі алынды.

## АНЫҚТАМАЛАР

1. Анальгетик – адамның сезіну қасиетін жоғалтпай, ауырсынуды жеңілдету тез арада үшін жасалынған табиғи, жартылай синтетикалық дәрілік зат.

2. Антиоксидант - олар бос радикалдарға арналған негізгі тұзақ болып табылатын қоректік заттар, олар жасайтын химиялық процестерді бейтараптандырады. Реттеу жүйесінің қалыпты жұмыс істеуі арқылы ағзадағы тотығу реакцияларының саны, антиоксиданттар сондай-ақ тұтыну жылдамдығы арасындағы қажетті тепе-теңдікті сақтайды. Дене құрамына пайдалы антиоксиданттар қабылдаудың жеткіліксіздігінен туындаған реттеу жүйесіндегі ақаулықтар денсаулыққа аса қатты зиян келтіреді, бұл көптеген жағымсыз ауруларды тудыруы мүмкін.

3. Биологиялық белсенді заттар - барлық тірі организмдердің жекелеген топтарына, олардың жасушаларына төмен концентрацияларда жоғары физиологиялық белсенділігі бар химиялық заттар.

4. Жергілікті анестетика - сезімтал нервтердің қоздыратын және жүйке талшықтарының бойындағы импульстарды жүйелі түрде жүргізуді блоктайтын препараттар.

5. Кижнер-Вольф реакциясы - карбонил қосылыстарын гидронолға айналдыру, күшті негіздер болған жағдайда соңғы ыдырау нәтижесінде альдегидтердің әрі кетондардың карбонил тобының метилен тобына кемшілігін көрсететін реакция.

6. Морфолин - гетероциклді қосылыс болып табылады. (Химиялық формуласы  $\text{HN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ ). Органикалық синтезде негіз ретінде, катализатор ретінде (протон акцепторы) пайдаланылады.

7. Пиперидин - гексагидропиридин, бір азот атомы бар алты мүшелі қаныққан сақина болып табылады. Сумен араласқан күйінде, сондай-ақ көптеген органикалық еріткіштермен араласқан аммиак иісі бар түссіз (35 пайыз су,  $92,8^\circ\text{C}$ ) азеотропты қоспаны құрайды. Сондай-ақ, фармацевтикалық препараттар мен алкалоидтердің құрылымдық фрагменті болып келеді. Оның атауы алғаш рет қара бұрыш *Piper nigrum* латын атауынан алынды.

8. Спартеин – пиридин негізгі туындысы болып табылатын алкалоид,  $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$  формуласымен. 1850 жылы Орталық Еуропада өскен *Spartium scopa* шөптерінен алынды. Ол түссіз, күшті иісі мен ащы дәмі бар, қалың майлы сұйықтық болып келеді.

9. Транквилизатор - психотропты препараттарға жатады, яғни олар орталық жүйке жүйесіне оңтайлы әсер етеді. Олар тыныштандырушы әсерге ие, алаңдаушылықты, қорқыныш пен эмоциялық шиеленісті аз уақыт ішінде төмендетеді. Олардың әрекет ету механизмі эмоционалды жағдайларды реттеуге жауап беретін ми құрылымдарының қысымына байланысты болып табылады.

## БЕЛГІЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Осы жұмыста келесі белгілер мен қысқартулар пайдаланылады:

1. ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография
2. сағ.– сағат
3. мин– минут
4. с–секунд
5. т–тәулік
6. ИҚ– инфрақызыл
7. ЛД<sub>50</sub>– леталды дозасы
8. R<sub>f</sub>– хроматографияның коэффициентін анықтау
9. ЭД<sub>50</sub>– эффективті дозасы, мг/кг
10. ЦД-циклодекстрин
11. ТД<sub>50</sub>-терапевтикалық дозасы мг/кг
12. ВИЧ –адамның иммунодефицитвирусі
13. ДДҰ-дәрі-дәрмектер ұйымы
14. ИҚ – инфрақызыл
15. OR- опиодтырецептор
16. SAR - Structure-Activity-Relationships
17. QSAR - Quantitative Structure - Activity Relationship
18. ТНР- tetrahydropyridine

## ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

### Мерзімді басылымдар тізімі

1. Синтез новых 3-(2-этоксиэтил)-7-гетероциклилалкил-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонанов /Малмакова А.Е., Тогызбаева Н.А., Искакова Т.К., Пралиев К.Д., Кемельбеков У.С. // Изв. НТО «КАХАК». - 2011. - №2. - С. 56-60.
2. Искакова Т.К., Тогызбаева Н.А., Малмакова А.Е., Пралиев К.Д., Кемельбеков У.С. Новые бициклические синтоны потенциально фармакологически активных соединений // Химический журнал Казахстана. - 2011. - №1. - С. 32-39.
3. Comba P., Karlin K., Pandian S., Waleska A. Dioxygen reactivity of new bispidine-copper complexes // Inorg. Chem. - 2012. - V. 51. - P. 2841-2851.
4. Ярмухамедов Н.Н., Байбулатова Н.З., Докичев В.А., Томилов Ю.В., Юнусов М.С. Новый путь синтеза 3,7-диазабицикло 3.3.1.нонанов // Изв. АН, Сер. хим. - 2001. - V. 4. - P. 721-722.
5. Jejaraman R. Avila S. Chemistry of 3-azabicyclo [3.3.1] nonanes // Chem. Rev. - 1981. - V. 81. - P. 149-174.
6. Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Рыбакова А.С., Шувалова Е.В. Синтез структурных аналогов цитизина конденсацией по Манниху анионного аддукта 5,7-динитро-8-гидроксихинолина // Журн. Орг. Химии. - 2005. - Т. 41. - Вып. 8. - С. 1259-1260.
7. Якунина И.Е., Шахкельдян И.В., Атрощенко Ю.М., Борбулевич О.Я., Нестеров В.В., Копышев М.В., Троицкий Н.А., Ефремов Ю.М., Алифанова Е.Н., Субботин В.А. Синтез и строение производных 9-(2-оксопропил)-1,5-динитро-7,8-бензо-3-азабицикло [3.3.1] нон-7-ен-6-онов // Журн. Орг. Химии. - 2004. - Т. 40. - С. 266-274.
8. Морозова Е.В., Якунина И.Е., Кобраков К.И., Блохин И.В., Шумский А.Н., Атрощенко Ю.М. Анионные аддукты 2-окси-3,5-динитропиридина в конденсации Манниха // Изв. ВУЗов. Химия и химическая технология. - 2013. - Т. 56. - № 10. - С. 23-25.
11. Абузарова Г.Р. В. Современные возможности импортозамещения в лечении болевых синдромов у онкологических больных // Науч. жур. - 2014. - Т. 1. - № 1. - С. 8-15.
13. Козловский В.И., Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Искакова Т.К. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения // Журн. Гродненского гос. мед. ун-та. - 2014. - № 3. - С. 19-25.
17. Тогызбаева Н.Ә., Тоқсанбаева А.А. Пиперидин туындылары және оның физика химиялық қасиеттері // Молодой учёный Научный жур. Химия. - 2015. - № 7.2. - Б. 6-8.

## Оқулықтар мен монографиялар тізімі

- 10.26 Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина. - 1998. – Ч. I. - С. 736.
12. Ahmed A., Nazim, S. The Importance of Six Membered Saturated Nitrogen Containing Ring in Psychological disorders.- South Africa, Durban University of Technology. - 2017. - P. 31-33.
14. Comba P., Karlin K., Pandian S., Waleska A. Dioxygen reactivity of new bispidine-copper complexes // Inorg. Chem. -2012.- V. 51. - P. 2841-2851.
15. Радченко Е.В., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. Локальные молекулярные характеристики в анализе количественной связи «структура - активность»// Рос. хим. ж.(Ж.рос.хим.об-во им. Д.И.Менделеева). 2006, 2, 76-85.
16. Филимонов Д.А., Порошков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений// Рос. хим. ж.(Ж.рос.хим.об-во им. Д.И.Менделеева). 2006, 2, 66-75.