

Қ.И.СӘТБАЕВ атындағы ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ
ТЕХНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ УНИВЕРСИТЕТІ

СӘТБАЕВ
УНИВЕРСИТЕТІ



ХИМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ
ТЕХНОЛОГИЯЛАР ИНСТИТУТЫ

БЕЙОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТТАРДЫҢ
ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯСЫ КАФЕДРАСЫ



«Қорғауға жіберілді»

«БЗХТ» кафедра меңгерушісі

ХИМ.ҒЫЛ.КАНД., ДОЦЕНТ

Жунусбекова Н.М.

«2019» маусым 2019 ж

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «ЖАҢА ПИПЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ МЕН
ҚАСИЕТТЕРІ »

5B012000 – «Кәсіптік оқыту» білім беру бағдарламасы бойынша

Орындаған бітіруші

Қонғанова Н.К.

Ғылыми жетекшісі

х.ғ.д., проф., Искакова Т.К.

Ғылыми кеңесшісі

х.ғ.д., проф., Ю В.К.

Норма бақылаушы

тьютор, Мырзабекова Ш.У.

Алматы 2019

**Қ.И.СӘТБАЕВ атындағы ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ
ТЕХНИКАЛЫҚ ЗЕРТТЕУ УНИВЕРСИТЕТІ**



**ХИМИЯЛЫҚ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ
ТЕХНОЛОГИЯЛАР ИНСТИТУТЫ**

**БЕЙОРГАНИКАЛЫҚ ЗАТТАРДЫҢ
ХИМИЯЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯСЫ КАФЕДРАСЫ**

«Қорғауға жіберілді»
«БЗХТ» кафедра меңгерушісі
Х.Ғ.К., доцент
_____ Жунусбекова Н.М.
«__» _____ 2019ж

ДИПЛОМДЫҚ ЖҰМЫС

Тақырыбы: «ЖАҢА ПИПЕРИДИН ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ МЕН
ҚАСИЕТТЕРІ»

5В012000 – «Кәсіптік оқыту» білім беру бағдарламасы бойынша

Орындаған бітіруші

Қонғанова Н.К.

Ғылыми жетекшісі

Х.Ғ.Д., проф. Искакова Т.К.

Ғылыми кеңесшісі

Х.Ғ.Д., проф. Ю В.К.

Норма бақылаушы

Тьютор, Мырзабекова Ш.У.

Алматы 2019

ABSTRACT

Diploma work consists of an introduction, conclusion, a list of references, 6 consisting of 30 titles. Work is outlined on 30 pages of typed written text, includes 27 figures, 7 tables.

The work is devoted to the synthesis and properties of new piperidine derivatives.

By the interaction of 1-ethoxypropylpiperidone-4 with nonin in the presence of powdered technical KOH, a new 4-nonin-4-hydroxypiperidine was obtained.

By acylation of 4-nonin-4-hydroxypiperidine with acylating agents, new 4-acyl derivatives were obtained - analogs of anesthetic and antiarrhythmics of Kazkain.

For pharmacological screening, pharmaceutically acceptable complexes of esters with β -cyclodextrin have been obtained. Synthesis and properties of new piperidine derivatives»

РЕФЕРАТ

Дипломдық жұмыс кіріспе, 3 бөлім, қорытынды, белгілеулер мен қысқартулардан және 20 атаудан құралған пайдаланылған әдебиеттер тізімінен тұрады. Бітіру жұмысы машина жазба мәтінімен 30 бетте жазылған, 3 кесте және 14 сурет көрсетілген.

Бұл дипломдық жұмыста жаңа пиперидин туындыларының синтезі мен қасиеттері, олардың адамзат өміріне, медицинада қандай маңызы бар екенін және физика-химиялық қасиеттері зерттеледі.

1-Этоксипропилпиперидон-4-тің ұнтақ тәрізді КОН қатысында нонин-1 мен әрекеттесуі арқылы жаңа 4-нонин-4-гидроксипиперидин синтезделді.

4-Нонин-4-гидроксипиперидинді ацилдеумен анестетик және антиаритмик Казкаинның аналогтары, жаңа 4-ацилтуындылары алынды.

Фармакологиялық скрининг жүргізу үшін фармакологияда қолданылатын эфирлердің β -циклодекстрин комплекстері синтезделді.

PASS бағдарламасы көмегімен синтезделген 4-нонил-4-гидроксипиперидин жаңа туындылығына биологиялық белсенділігіне болжам жүргізілді. Болжам бойынша осы қосылыстар смазмолитикалық және ауруды басатын әсерге ие болып шықты.

РЕФЕРАТ РЕФЕРАТ

Дипломная работа состоит из введения, 3 разделов, заключения, списка использованной литературы, состоящего из 20 наименований. Работа изложена на 30 страницах машинописного текста, включает 3 таблицы, 14 рисунков.

Работа посвящена синтезу и свойствам новых производных пиперидина.

Взаимодействием 1-этоксипропилпиперидона-4 в нонином в присутствии порошкообразного технического КОН получен новый 4-нонин-4-гидроксипиперидин.

Ацилированием 4-нонин-4-гидроксипиперидина ацилирующими агентами получены новые 4-ацилпроизводные – аналоги анестетика и антиаритмика Казкаина.

Для проведения фармакологического скрининга получены фармацевтически приемлемые комплексы сложных эфиров с β -циклодекстрином.

С помощью компьютерной программы PASS проведен прогноз ожидаемой биологической активности новых производных синтезированных 4-нонил-4-гидроксипиперидинов. Согласно прогнозу соединения могут обладать смазмолитической и обезболивающей активностью.

МАЗМҰНЫ

КІРІСПЕ	6
1 ӘДЕБИ ШОЛУ	
1.1 Пиперидиннің туындылары, олардың негізінде жасалған дәрілік заттар	9
1.2 2-[(4-(Пиперидин-1-ил)фенил)амино]-2-оксоэтил-4-пиперазин карбадитиоат туындыларының синтезі және биологиялық белсенділігі	12
2 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ	14
2.1 Тәжірибені жүргізу әдістері	14
2.2 Бастапқы заттар және оларды тазалау әдістері	14
2.3 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол синтезі	14
2.4 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың пропион эфирі синтезі	15
2.5 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол пропион эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасының синтезі	15
2.6 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың бензой эфирінің синтезі	15
2.7 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол бензой эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасының синтезі	16
3 ЗЕРТТЕУ НӘТИЖЕЛЕРІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫ ТАЛҚЫЛАУ	
3.1 N-(3-Этоксипропил)-4-оксопиперидин синтезі	Ө 17
3.2 N-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)-4-гидроксипиперидиннің синтезі	18
3.3 N-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)-4-гидроксипиперидиннің күрделі эфирлері және олардың күрделі эфирлерінің синтезі	
β -циклодекстрин комплекстерінің синтезі	24
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР	29
ҚОРЫТЫНДЫ	30
ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	31

КІРІСПЕ

Зерттеудің өзектілігі: Органикалық химияның жылдамдықпен дамуы адам өміріне жаңа заттардың қажеттілігімен байланысты артып отыр. Олардың көпшілігі ауыл шаруашылығы және медицинаға керекті жаңа биологиялық заттар ретінде синтезделінген. Мысалы, пиперидин туындылары және олардың аналогтары өте күшті фармакологиялық әсерге ие. Структуралық құрылысы өзгерген кезде, заттың биологиялық белсенділігінің түрі және көрсеткен әсерінің күші бастапқы заттан ерекшеленуі мүмкін. Жалпы алғанда, соңғы жылдары дәрілік химия органикалық заттардан анестетиктерді алуына және олардың ішінде әсіресе пиперидин туындыларының арасында потенциалды биологиялық белсенді заттарды іздестіруге бағытталған. Синтетикалық органикалық химияның өзекті мәселелерінің бірі практикалық пайдалы қасиеттері бар жаңа заттардың синтезі болып табылады. Пиперидин туындыларының қолдануы кең ауқымды (медицина, ауыл шаруашылығына арналған биологиялық белсенді препараттар, тұрмыстық химия).

Олар өсімдік материалынан оқшаулауға және қарапайым экономикалық әдістермен химиялық түрде синтездеуге болады. Пиперидиндер мен олардың туындылары отадан кейінгі ауырсынудың алдын алу, асқазан-ішек жолдарының радиологиялық бағалауы мен функциясын жеңілдету, сондай-ақ анестезияға дейін асқазанның тез қорытылуын болдырмау үшін қолданылады. Пиперидин туындылары келесі биологиялық қасиеттерді қамтиды: антимиқробтық, туберкулезге қарсы, вирусқа қарсы, қабынуға қарсы, анальгетикалық белсенді. Пиперидин туындыларының қасиеттері бүйірлік тізбектердің табиғатына және олардың бағдарлануына байланысты. Барлық пиперидин қосылыстары жоғары биологиялық қасиетке ие. Әр түрлі бүйір тізбектерін пиперидиннің ядросымен ауыстыру фармакологиялық белсенділіктің әртүрлі дәрежесіне әкеледі деген тұжырым жасалды.

Жұмыстың мақсаты: N-алкоксиалкилпиперидиннің туындыларының синтезі, құрылысымен қасиеттері туралы ғылыми білімді толықтыру. N-алкоксиалкилпиперидиннің гомологы негізінде фармакологиялық белсенді қосылыстарды алудың қарапайым жолдарын іздестіру.

Зерттеу жұмысының нысаны: 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидол.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы: 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидол негізінде жаңа потенциалды фармакологиялық белсенділігі қосылыстар алуы.

Жұмыстың практикалық құндылығы: Жұмыстың күтілген нәтижесі фармакологиялық активті қосылыстарды алу. Болашақта фармакологиялық сараптамадан өткен соң олар жаңа отандық дәрілік заттар ретінде қолдануы мүмкін.

1 ӘДЕБИ ШОЛУ

Пиперидиндер орталық жүйке жүйесі ауруларында төмен доза деңгейлерінде жақсы әсер етеді. Құрамында биологиялық функциялары маңызды химиотерапевтік әсерге ие. Пиперидин туындылары сұранысқа ие, себебі олар малдың ілеспе медициналық шығындарын төмендету арқылы, адамдар мен малға пайда әкеледі, мал шаруашылығын жетілдіру жүйелерін жақсартады және ауыл шаруашылық өндірушілеріне экономикалық пайда әкеледі. Пиперидиннің құрылымы пароксетин, рисперидон, метилфенидат, ралоксифен, миноксидил, тиоридазин, галоперидол, дроперидол, мезоридазин, меперидин, мелперон, психохимиялық агенттер, N-метил-3-пипериндибензилат сияқты көптеген фармацевтикалық препараттарда кездеседі. Пиперазин мен пиперидин туындылары химия саласында ең ерекше құрылымдық түрткі болып табылады. Олар бірнеше табиғи және синтетикалық биоактивті қосылыстарда кездеседі. Және де олар медицинада кеңінен қолданылады. Осы серияның ондаған мың қосылыстары синтезделді және зерттелді; оның 300-ден астамы дәрі-дәрмектерге есірткі ретінде қолданылады. Қазіргі уақытта заманауи дәрілік препараттардың алынуына байланысты дәрілік препараттардың сапасын жоғарылату үшін осы пиперидиннің туындыларының үлесі жоғары екенін көруге болады. Пиперидиндер сансыз фармакологиялық қасиеттерге ие, олардың осы ерекшеліктері өз кезегінде терапевтикалық бөлімнің мәселелерін айқындады [1-4].

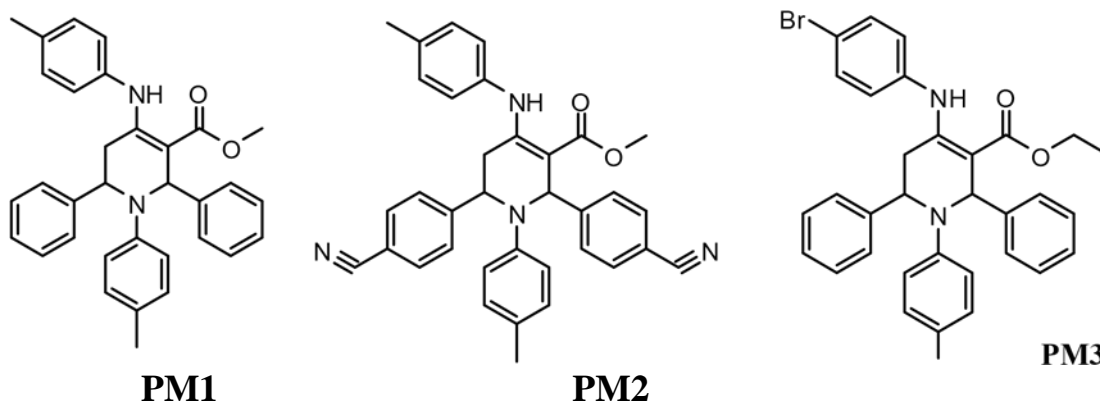
Пиперидин туындылары фармакологиялық әсерлері морфиннің тобының әсерінен біршама ерекшеленеді. Промедолдың морфинге қарағанда наркотикалық әсері төмен; тегіс бұлшықеттердің спазмына байланысты ауырсыну синдромын жеңілдету үшін қолдануға болатын белгілі бір антиспазмолитикалық әсерге ие. Лоперамидтің анық анальгезиялық әсері жоқ, сонымен бірге ол опиаттың тән ерекшеліктерінің бірі болып табылатын ішек қозғалғыштығын белсенді түрде тоқтатады. Пиперидин туындыларының тағы бір мүшесі, фентанил. Фентанил өте күшті анальгетик боп келеді, бірақ оның әсері қысқа мерзімді. Өте жоғары анальгетикалық белсенділікке ие. Түрлі зерттеу әдістерімен алынған эксперименттік мәліметтерге сәйкес, ол морфиндік белсенділіктен 100-400 есе асып түседі. Пиперидин асқазан-ішек трактісі арқылы тері және демалу арқылы жұтылады. Ол тыныс алуды ынталандыратын рецепторларға әсерін тигізеді.

1.1 Пиперидиннің туындылары, олардың негізінде жасалған дәрілік заттар

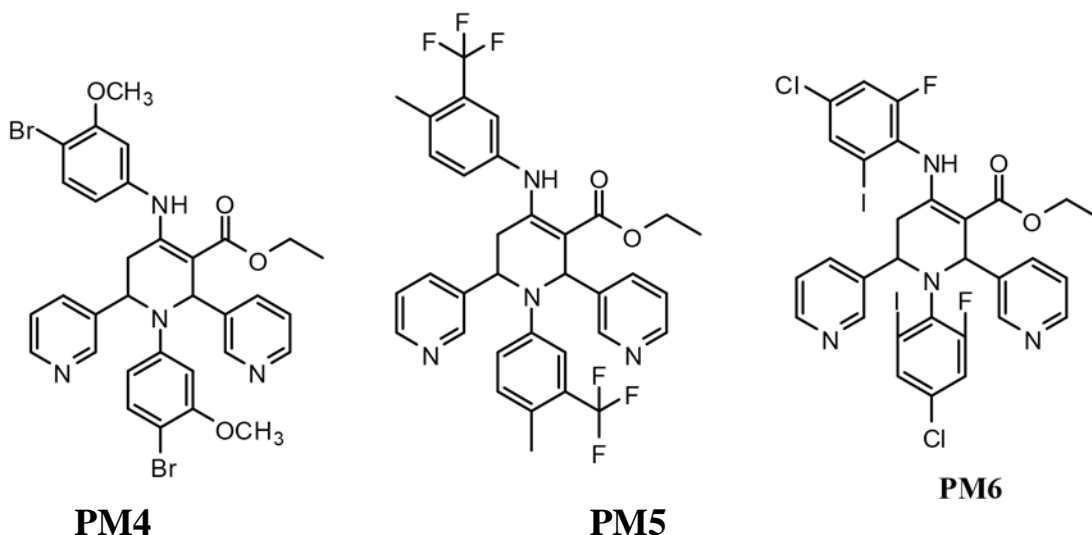
Қазіргі нарықтағы қолжетімді фармацевтикалық дәрі-дәрмектер жасауда пиперидиндердің атқаратын рөлі өте жоғары. Пиперидиндердің және олардың туындыларының синтезі көптеген табиғи өнімдерде, фармацевтикада және агрохимикаттарда қолданылады. Алоглифтина, риталин және респеридон – бұл диабетті емдеу және шизофренияны деңгейін төмендету үшін қолданылатын фармакологиялық қол жетімді препараттар [.

Янус-Киназе тежегіштер класстарына жататын дәрі (CP-690550) жасушасы аутоиммундық ауруларды болдырмайды және трансплантациядан өткен науқастарды емдеу үшін қолданылады. Тетрагидропиридин ядросы бар туындылар антимикробтық, безгекке қарсы, антиконвульсант, антипаразитарлық, цитотоксикалық, қабынуға қарсы, пестицидтік қасиеттерін қоса алғанда, фармакологиялық қызметтің кең ауқымын қамтиды. Ядро көптеген терапиялық агенттерде, оның ішінде көптеген антигистаминдер, антисептикалар, антиаритмиктер, антиревматикалық және басқа көптеген фармацевтикалық және табиғи өнімдер құрамына кіреді.

Фармацевтикалық өндірісте өте қажетті әрі тиімді болғандықтан, пиперидиндер синтезіне ерекше көңіл бөлінеді. Өсімдіктердің көптеген туындыларынан және басқа қосылыстардан тұратын болса да, пиперидиннің қосылыстарын алу ұзақ және қымбат процесс болып табылады. Сондықтан пиперидин қосылыстарының синтезі аз уақыт ішінде таза қосылыстар алу үшін қажет. Зерттеулер мақсаты болып, пиперидин туындыларының фармакологиялық қасиеттерін бағалау және олардың жаңа фармацевтикалық препараттардың дамуына жарамдылығын анықтау болды (сурет 1.1, 1.2) [1-9].



Сурет-1.1 – PM1-PM3 атты пиперидин туындыларының химиялық құрылысы

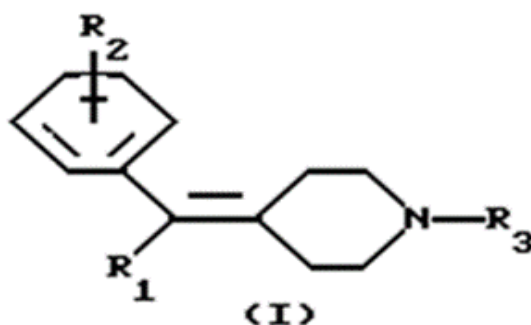


Сурет-1.2 - PM4-PM6 атты пиперидин туындыларының химиялық құрылысы

Пиперидиннің конформациясы және оның сипаттамалары қосылыстың биологиялық белсенділігі мен әсер ету қабілетінде маңызды рөл атқарады. Пиперидин фрагменті биологиялық белсенді қосылыстар үшін маңызды бастапқы материал ғана емес, сонымен қатар көптеген табиғи өнімдерге, химиялық заттар мен фармацевтикалық препараттарға (мысалы, аноптеринге, скополаминге және морфинге) маңызды құрылыс блогы болып табылады (1.2-сурет) [10].

Пиперидин туындылары анальгетикалық, анестетикалық және ганглий блоктаушы қасиеттері бар. Өзгертілген бүйірлік тізбектер антибиотик, антигенді, антиоксидант, қабынуға қарсы және антитуморлық қасиеттерге жауап береді. Өз кезегінде, азоттың (N-изопропоксипропил) орынбасарының табиғаты бойынша пиперидин сериясының қосылыстары келесі топтарға жіктеледі: метоксиэтил, этоксиэтил, бутоксипропил, диметоксифенил. Әрбір кіші топта зерттелген қосылыстар бір-бірінен ерекшеленеді. Зерттеу нәтижесінде синтезделген жаңа 1-(3-изопропоксипропил)-4-(2-тиопиколинамино)пиперидин туындылары қосылысы инфльтрацияда және анестезияда жергілікті анестетикалық белсенділік көрсетеді. Және оның уыттылығы дикаинның уыттылығынан төмен.[11-12]

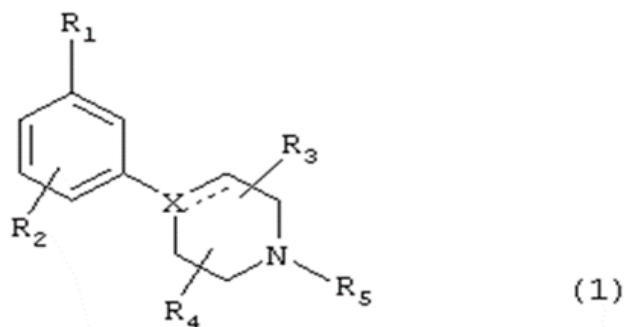
Келесі патент [13] жаңа пиперидин туындыларының қатарына жатады. C₁-C₆ алкил, C₁-C₆ алкокси, алмастырылған тиенил немесе алмастырылған фуранил болып табылады. C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил немесе C₁-C₆ алкенил, R₂ галоген және R₃, C₁-C₆ алкил немесе C₃-C₆ циклоалкилметил немесе фармацевтикалық қолайлы тұз немесе сольваты келесідегідей (1.3-сурет). Осы жұмыста жарияланған қосылыстар антипсихотикалық белсенділікке ие және медицинада қолданылуы мүмкін.



Сурет-1.3- Пиперидиннің жаңа туындысының құрылысы

Патент белгілі бір жаңа пиперидин туындыларына, оларды дайындау тәсілдеріне, олардың құрамындағы фармацевтикалық препараттарға және оларды дәрілік емдеуде, әсіресе психиатриялық бұзылыстарды емдеуге қатысты. Тиімді антипсихотикалық (нейролептикалық) агенттерге трициклдік фенотиазиндер, тиоксандролондар және дибензазепиндер, сондай-ақ бензамидтер мен бутурфенондар жатады. Бұл қосылыстар допаминді рецепторларын блоктайды және допаминді трансфертін белсенділігін төмендетеді. Нәтижесінде, бұл қосылыстар адамға неврологиялық жағымсыз әсерлерді тудырады, мысалы, экстрапирамидтің жанама әсерлері: дистония және дискинезия. Жануарлар сынақтарында бұл жанама әсерлері клатепсия түрінде көрінді. Осылайша, мұндай теріс жанама әсерлері жоқ бірқатар антипсихотикалық агенттерді дамыту қажет. Олардың күшті антипсихотикалық белсенділігі бар, бірақ каталитикалық әсер көрсетпейді, сондықтан терапиялық дозада енгізген кезде экстрапирамидтік жанама әсерлерін тудыруы мүмкін емес. Терапевтикалық әсерге жету үшін фармацевтикалық қолайлы тұз немесе сольват (ақ белсенді ингредиент деп аталатын) қосылысының мөлшері, әрине, нақты қосылыстармен, емдеу жолымен, науқастың жасы мен күйімен ерекшеленетін болады, емделіп жатқан бұзылулар немесе ауру. Қажетті доза 1 күн ішінде тиісті аралықтарда енгізілетін бір, екі, үш, төрт, бес немесе одан да көп суб-дозалар түрінде ұсынылуы мүмкін. Белсенді ингредиент бір ғана қолданылуы мүмкін болса да, оны фармацевтикалық препарат ретінде дайындау қажет. Осылайша, патент фармацевтикалық қолайлы тұз қамтитын фармацевтикалық композицияны ұсынады немесе оның сольваттары және фармацевтикалық қолайлы тасушымалдаушылары терапиялық агенттер болып табылады. Ол науқасқа зиянды қалыптастыру емес, басқа ингредиенттермен аралас болса тасымалдаушы қолайлы болып саналады. Мұндай препараттар ауызша, ректальды, назальды, локальды (трансдермальды, букальды және сублингвальді), вагинальды немесе парентералды (тері астындағы, ішілік және интравитральді) енгізу үшін қолайлы препараттарды қамтиды.

[14] Зерттеу жұмысы орынбасқан 4-(фенил-N-алкил)пиперидиндер қатарына қатынасты.



Сурет-1.4 - 1-(4-(Фенил-N-алкил)пиперидиндер) формуласы

1.2 2-((4-(Пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил-4-пиперазин карбадитиоат туындыларының синтезі және биологиялық белсенділігі

Саңырауқұлақ инфекциялары (микоздар) – ол патогендік саңырауқұлақтардан туындаған терінің, шырышты қабықтың, тырнақтың, шаштың инфекциясына негізделген аурулар тобы. Саңырауқұлақ жұқпалы аурулары әртүрлі, тері мен тырнақтың зақымдануы – ең көп таралған микоздардың бірі. Адам ағзасына кіргенде, саңырауқұлақтар споралары тек теріге, тырнаққа, шашқа, шырышты қабыққа ғана емес, сонымен қатар ішкі органдарға да әсер етуі мүмкін, бұл жағдайда жүйелік кундиоздың мәселесі қазірдің өзінде бар [15].

Қазіргі уақытта бұл өте маңызды мәселе, бұл өлімнің жоғары деңгейіне алып келеді. Микробқа қарсы препараттардың жаңа класын табу үшін 4-фенилтиозимикарбазондарды беру арқылы 2,6-диарипперидин-4-дан алынған жаңа 1,3,4-тиодиазолиндер синтезделді. Тазаланған барлық қоспалар антибактериалды және антифункционалды белсенділікті көрсетті. Бірқатар пиперамид туындылары әртүрлі пиперидин және пиперазиннен синтезделеді. Қосылыстардың антиоксидантты белсенділігі 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил және супероксидрадикал әдіспен бағаланған. Инвазивті саңырауқұлақ инфекцияларға ұшырау жағдайларының артуына байланысты, осы инфекцияға қарсы триазол-пиперидин орынбасқан триазолдардың жаңа сериясы синтезделді [16-19].

Мақсаттық қосылыстардың көпшілігі әртүрлі клиникалық патогенді саңырауқұлақтарға қарсы ингибиторлық белсенділік көрсетті. Флуконазолдың аналогы ретінде жаңа 2-(2,4-дифторфенил)-2-гидрокси-3-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)пропил дитиокарбаматтар синтезделді, олардың саңырауқұлаққа қарсы белсенділігі зерттеліп, инфекцияға қарсы жоғары белсенділік көрсетеді деген тұжырым жасалды.

2 Тәжірибелік бөлім

2.1 Тәжірибені жүргізу әдістері

Реакцияның жүруі және жекеленген қосылыстар ЖҚХ әдісімен ІІІ-ші дәрежелі активті Al_2O_3 -те иод буында дақтың пайда болуымен бақыланады. ИҚ спектрлер «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr пластинкаларының арасында жазылған. Зерттелінген қосылыстардың ЯМР 1H және ^{13}C спектрлері $CDCl_3$ ерітінділерінде сутегі ядроларындағы жұмыс жиілігі 400 МГц-қа тең JEOL фирмасының «JNM-ECA400» спектрометрінде жазылған. Ішкі стандарт – ГМДС. Барлық синтезделген қосылыстардың элементтік анализ мәліметтері тәжірибе нәтижелері бөлімінде сәйкесінше кестелерде келтірілген.

2.2 Бастапқы заттар және оларды тазалау әдістері

Бастапқы қосылыстардың константалары әдебиет мәліметтерімен толықтай сәйкес келеді.

Метанол:

$T_{қайн}=65^{\circ}C$, $d=0,7914$ г/см³

Этил спирті (абс.):

$T_{қайн}=78.4^{\circ}C$, $d=0.7893$ г/см³

Гексан жай айдаумен тазаланды:

$T_{қайн}=86^{\circ}C$, $d=0,6594$ г/см³

Диоксан жай айдаумен тазаланды:

$T_{қайн}=101^{\circ}C$, $d=1,033$ г/см³

Бензол жай айдаумен тазаланды:

$T_{қайн}=80^{\circ}C$, $d=0,8790$ г/см³

Хлорлы бензоил жай айдаумен тазартылды:

$T_{қайн}=197^{\circ}C$, $d=1,2102$ г/см³

Пропион қышқылының хлорангидридi жай айдаумен айдалды:

$T_{қайн}=51^{\circ}C$, $d=1,1051$ г/см³

2.3 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол синтезі

Ұнтақ тәріздес 11,02 г (0,1967 моль) техникалық КОН гидрохинон, 16,26 г (0,1311 моль) нонин-1 абсолюттік бензолға 12 г (0,0656 моль) 1-(3-этоксипропил)пиперидин-4-он бензол ерітіндісі қосылады. Реакция аяқталғаннан кейін (ЖҚХ талдау) реакциялық қоспаны араластыра отырып, 13,6 мл су қосылады. Диэтил эфирмен өңдейді. Органикалық қабат пен су қабатын бөліп алып, диэтил эфирмен өңдейді. Біріккен органикалық қабаттар 10% тұз қышқылымен жуылады. Сұйық қышқыл қабаты бейтарап өнімдерді толығымен алып тастау үшін бензолмен экстрагирленеді, содан кейін натрий гидроксидінің қанық ерітіндісімен сілтіленеді және шыны айнасында май сульфаты үстінде кептіріп, содан кейін зат сусыздандырудан сүзгіленеді. Еріткіш судағы реактивті вакуумда буланады. Еріткіш су май вакуумдық сорғысында буланады. Ашық-сары түсті май тәріздес 12,2 г (66,7 %

тәжірибеден) 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол алынады R_f 0,27.

2.4 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың пропион эфирі синтезі

0,85 г (0,00288 моль) 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олға (2.2) 4,39 г (0,0474 моль) пропион ангидридi мен 2,66 г (0,0288 моль) пропион қышқылының хлор ангидридi (хлорлы пропионил) қосады. Араластырады. Қоспаның қызғандығы байқалады. Реакцияның жүргендігін ЖКХ арқылы тексереді (элюент – бензол:диоксан 10:1). Артық реагенттерден су ағыны вакуумды насосында арылталы. Қалған қоспаны суда ерітіліп, оған поташ (K_2CO_3) қосылып сілтілендіріп бір тәулікке қалдырады. Бензол және хлороформмен экстракцияланып, сусыз $MgSO_4$ -пен кептіріледі. Затты кетіргіштен сүзіп алып, буландырылады. Құрамында басқа қоспалардан (1 г өнім үшін 250г Al_2O_3 қолданылады) бағаналы хроматография көмегімен (элюент– диэтиловый эфир) тазартады. 0,8 г (79,1% шығыммен) ақшыл сары түсті, май тәрізді өнім 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол пропион эфирі (2.3) алынады.

2.5 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол пропион эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасының синтезі

Кешенді қоспаның алыну жолымен 0,71 г (0,002 моль) 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол пропион эфирінің (2.3) 30 мл этил спиртіндегі және 2,29 г (0,002 моль) β -циклодекстриннің 50 мл дистилденген судағы ыстық ерітіндідерін араластырады. Нәтижесінде 2,85 г (95,0% шығыммен) ақ ұнтақ тәрізді 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол пропион эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасы (2.3*) алынады. Балқу температурасы $240^\circ C$ -тан жоғары, ыдыраумен жүреді.

2.6 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың бензой эфирінің синтезі

0,85 г (0,00288 моль) 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олға (2.4) 0,4 г (0,00288 моль) бензой қышқылының хлор эфирін (хлорлы бензоил) қосады. Араластырады. Қоспаның қызғаны байқалады. Қоспаны бөлме температурасында 3 тәулік бойы ұсталыналы. Реакцияның жүргендігін ЖКХ арқылы бақыланады. Реакциялық қоспа суда ерітіліп, оны поташпен (K_2CO_3) өңделінеді. Кейін бензолмен экстракциялап, құрғақ $MgSO_4$ -ты салып, 1 күнге қалдырады. Бензол және хлороформмен экстракцияланып, сусыз $MgSO_4$ -пен кептіріледі. Затты кетіргіштен сүзіп алып, еріткіштер су ағыны вакуумында буландырылады. Құрамындағы басқа қоспалардан (1г өнім үшін

250 г Al_2O_3 қолданылады) бағаналы хроматография көмегімен (элюент – диэтил эфирі) тазартылады. 1,13 г (98,3% шығыммен) n_D^{20} 1,4904 май тәрізді 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың бензой эфирі (2.4) алынады.

2.7 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол бензой эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасының синтезі

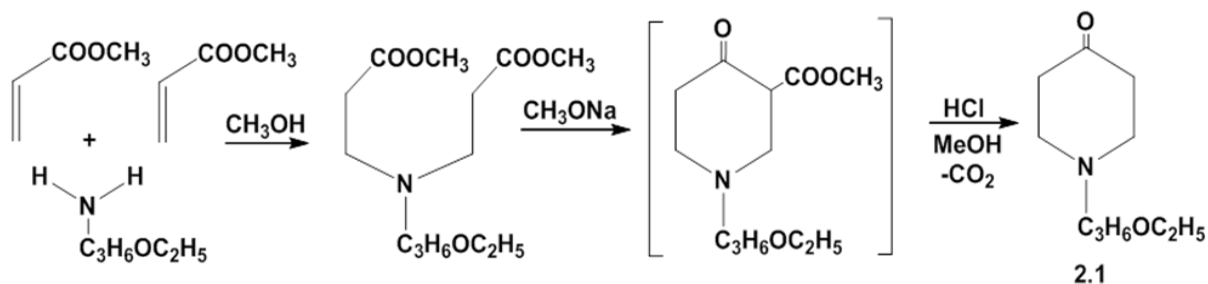
Жоғарыда көрсетілген кешенді қоспаның алыну жолымен 0,59 г (0,0014 моль) 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың бензой эфирінің (2.14) 45 мл этил спиртіндегі және 1,68 г (0,00147 моль) β -циклодекстриннің 55 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Нәтижесінде 2,21 г (97,5% шығыммен) ақ ұнтақ тәрізді 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-ол бензой эфирінің β -циклодекстринмен кешенді қоспасы (2.14*) алынады. Балқу температурасы 240°C -тан жоғары, ыдыраумен жүреді.

3 Зерттеу нәтижелері және оларды талқылау

3.1 N-(3-Этоксипропил)-4-оксопиперидин синтезі

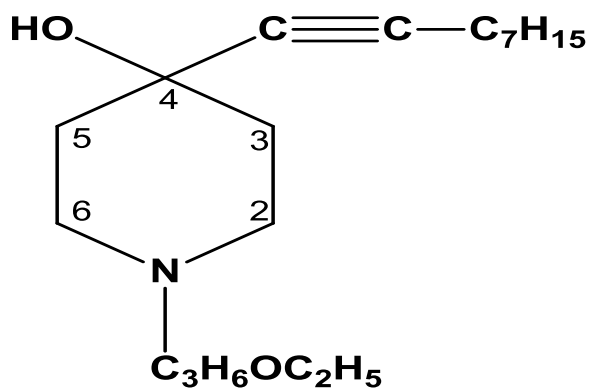
Қазіргі кезде пиперидиннің туындыларын синтездеу ғылымда көптеген жетістіктерге әкеліп жатыр. органикалық синтездің дамуы арқасында адамзатты дәрілік жаңа заттармен қамтамасыздандырады. Пиперидин туындылары сұранысқа ие, себебі олар малдың ілеспе медициналық шығындарын төмендету арқылы, адамдар мен малға пайда әкеледі, мал шаруашылығын жетілдіру жүйелерін жақсартады және ауыл шаруашылық өндірушілерге экономикалық пайда әкеледі және де келтірілетін шығындарды барынша азайтады.

Зерттеудің басты нысаны ретінде N-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидин тандалынған болатын. Бұл жұмыстарды жүргізудің басты мақсаты моноциклді пиперидин қосылыстары арасынан ауырсынуды басатын қасиеттерге ие фармакологиялық қосылыстарды алуға болатын синтездерді зерттеу [30]. Осы зерттеу жұмысын жүргізу үшін, белсенді қосылыс ретінде (2.1) N-3-этоксипропил-4-оксопиперидин Дикман конденсациясы көмегімен (3.1-сурет) синтезделінген болатын.



Сурет-3.1– N-(3-Этоксипропил)пиперидин-4-онның синтезі

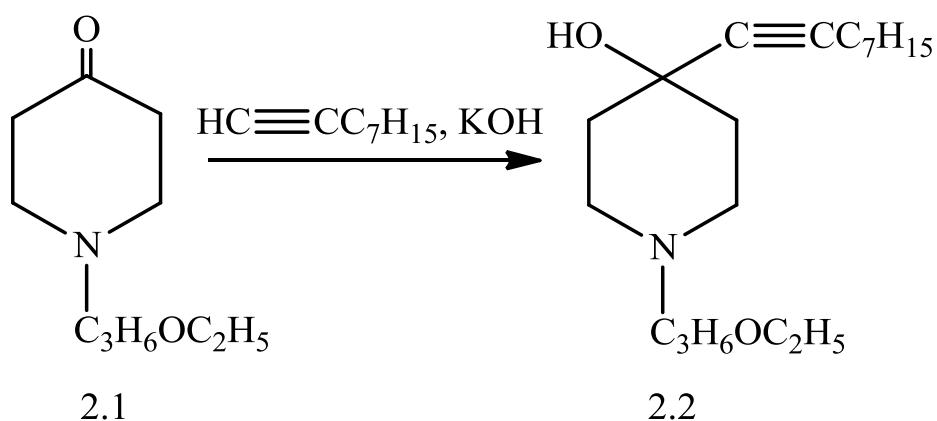
Жүргізілген реакцияның алғашқы сатысында этоксипропиламин және метилакриламидтен – N,N-бис(3-метоксикарбонилэтил)-N-этоксипропиламин алынған болатын. Содан, екінші сатыда толуолдағы натрий метилатының қатысында циклденіп, реакцияның соңғы сатысында, екінші сатыда алынған пиперидиннің карбоалкокси туындысынан 1-(3-этоксипропил)-4-кетопиперидин түзілді.



Сурет-3.2 – N-(3-Этоксипропил)-4-нонин-4-гидроксипиперидин

Осы зерттеу жұмысын жүргізу үшін, белсенді қосылыс ретінде N-3-этоксипропил-4-оксопиперидин (3.2-суретке сәйкес) синтезделінген болатын (3.3-суретке сәйкес). Құрылысында реакцияға қаблетті үш байланыстың болуы арқылы 4-алкинилпиперидин-4-олдар әртүрлі туындылар алу үшін аралық қосылыс ретінде қолданылады. Жоғарыда айтылғандай, синтезделген қолыстар сәйкес 4-алкинилпиперидин-4-олдардың гомологты қатарына жатады, және C_4 орынбасқан алкил тізбегінің ұзындығының осы негізінде алынған заттардың қасиетіне, соның ішінде фармакологиялық қасиетіне әсерін бақылауға мүмкіндік береді. Оған қоса, қаныққан үш байланыстың анальгетикалық белсенділігінің ұйғайуына алып келетіндігі белгілі.

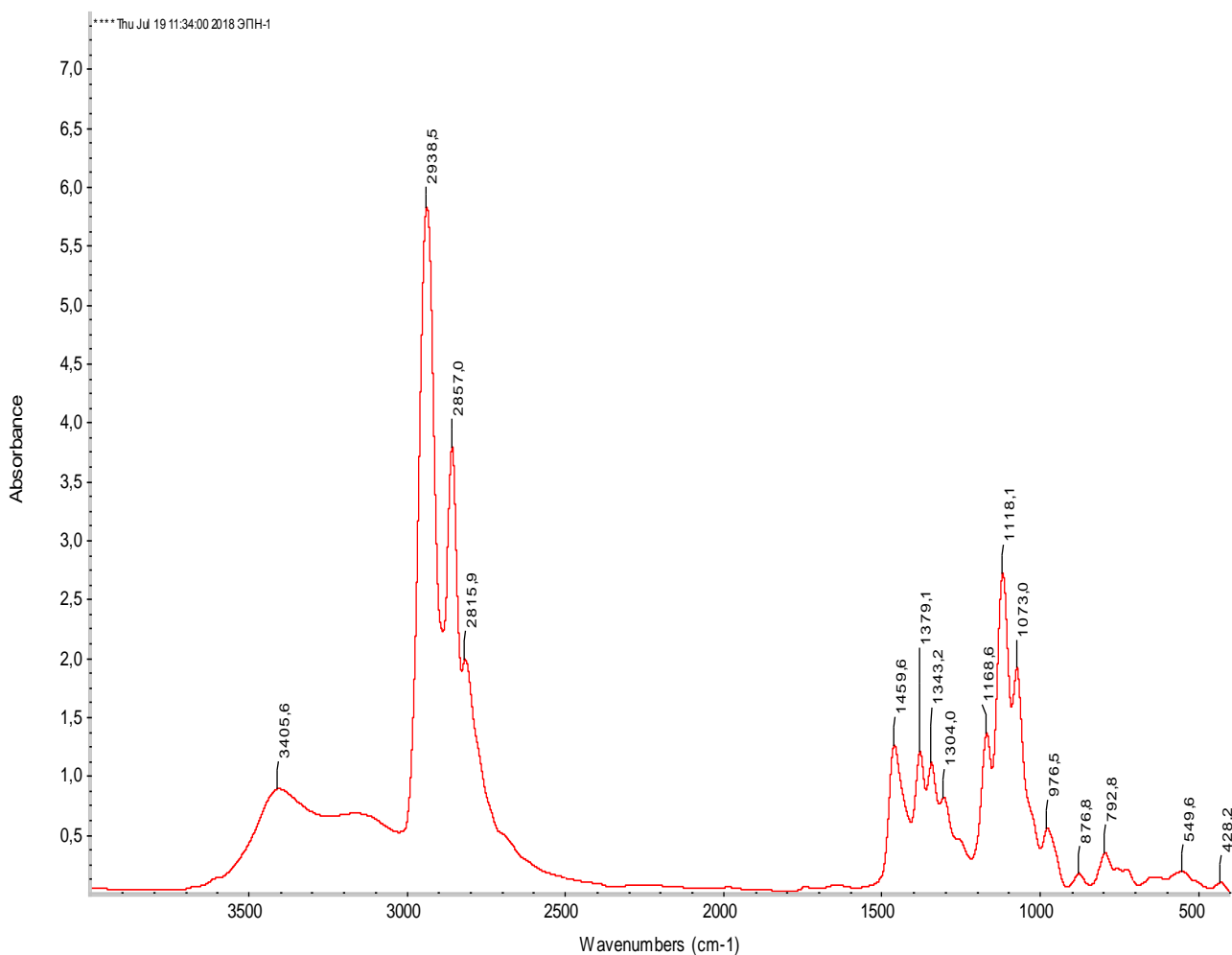
Синтезделген қосылыстардың шығымы және физика-химиялық қасиеттері 3.3 кестеде көрсетілген.



Сурет-3.3 – N-(3-этоксипропил)-4-нонин-4-гидроксопиперидиннің синтезі

Кесте 3.1 – N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің (2.2) шығымы және физика-химиялық қасиеттері

Қосылыс	Жалпы формула	Шығым, %	n_D^{20}	Табылды Есептелді, %		ИК спектрі, ν , cm^{-1}			
				С	Н	C=O	C-O	C≡C	-OH
2.2	$\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{NO}_2$	66,7	1,4802	$\frac{73,65}{73,79}$	$\frac{11,36}{11,33}$	-	-	2234	3405



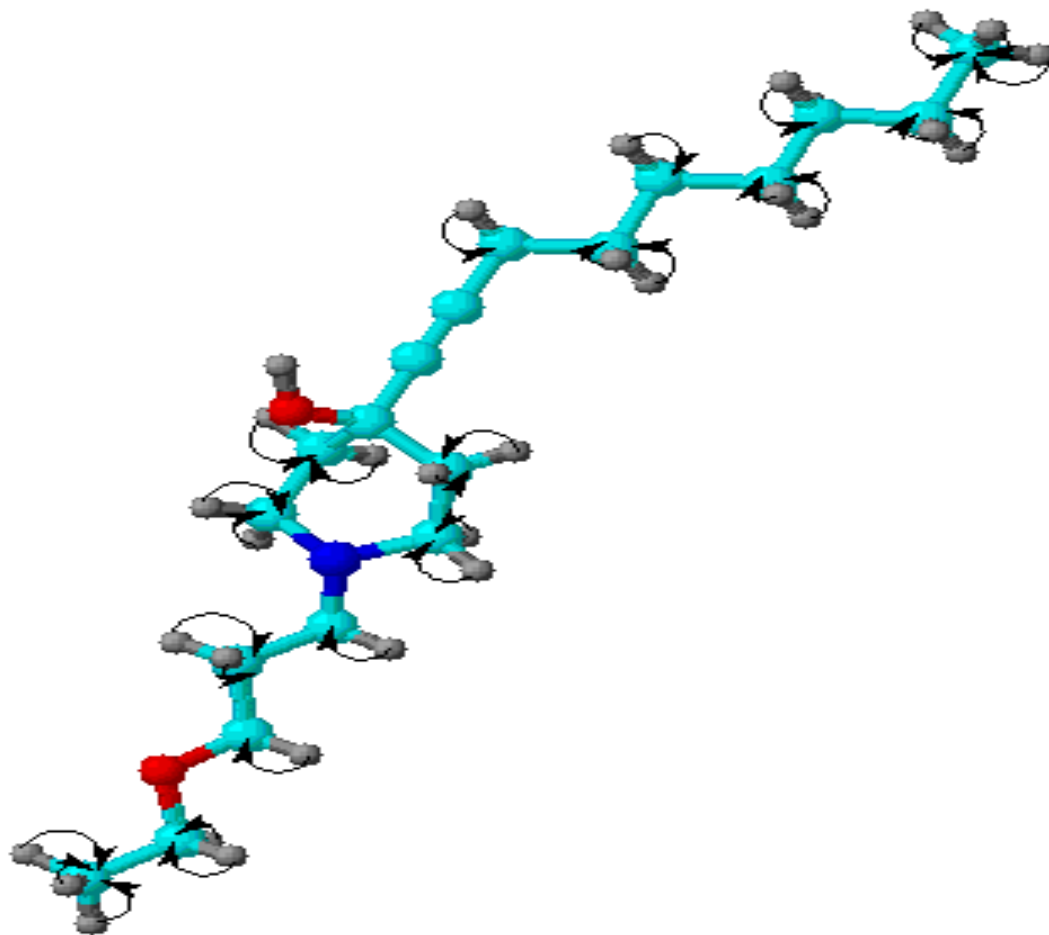
Сурет-3.4 – (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің спектрі

Көміртек спектрлерінде (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің гидроксил тобымен байланысқан C₄ атомының синглетті сигналдары 66,63 м.ү. аймағында байқалады, сол аймақта C₉ көміртегі триплетті сигналдары да айқындалады (2.2 кесте). Этинил тобының көміртек атомдарының синглетті сигналдары C₁₂ – 85,39; C₁₃ – 83,43 аймағында жатады. Азот атомына және үш байланысқа қосылған орынбасушылардың көміртек атомдарының сигналдары, синтезделен ацетиленді спирттердің түзілгендігін толығымен растайды (3.4–3.6 суреттерге сәйкес) (2.2) Қосылыстардың пиперидин сақинасындағы ацетилен тобының көміртек сигналдарының айырмашылығы байқалмайтындығы 3.2-кестеден көруге болады.

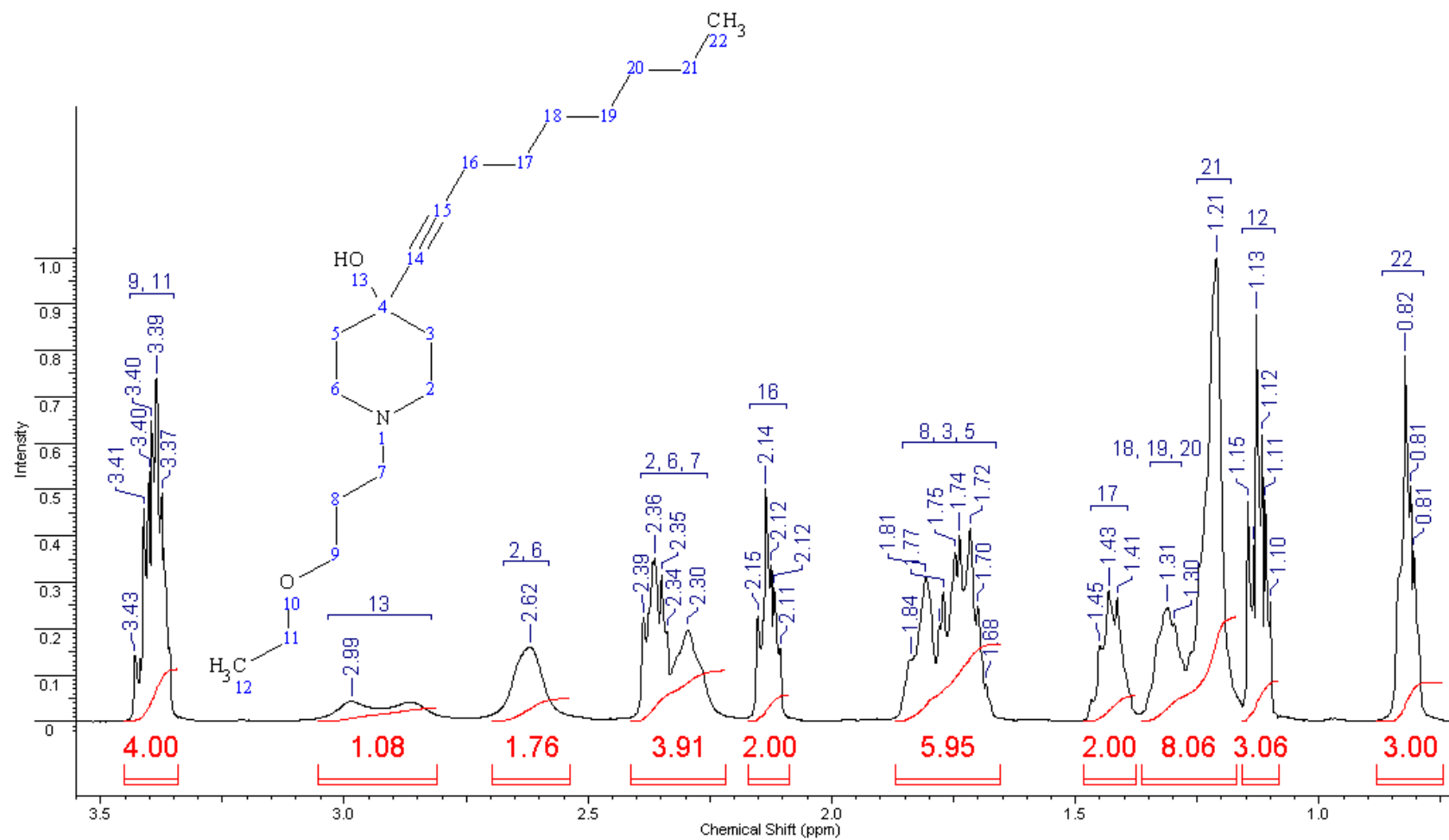
Кесте 3.2 – Көміртекті спектрлер 1-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидол (2.2), δ, м.д.

C _{2,6}	C _{3,5}	C ₄	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄ ,C ₁₅ ,C ₁₆ , C ₁₇ ,C ₁₈ ,C ₁₉	C ₂₀
50,52	39,51	63,63	55,35	27,32	66,4	66,13	15,25	85,39	83,43	18,66; 28,78; 28,82; 28,84; 31,81; 22,67	14,14

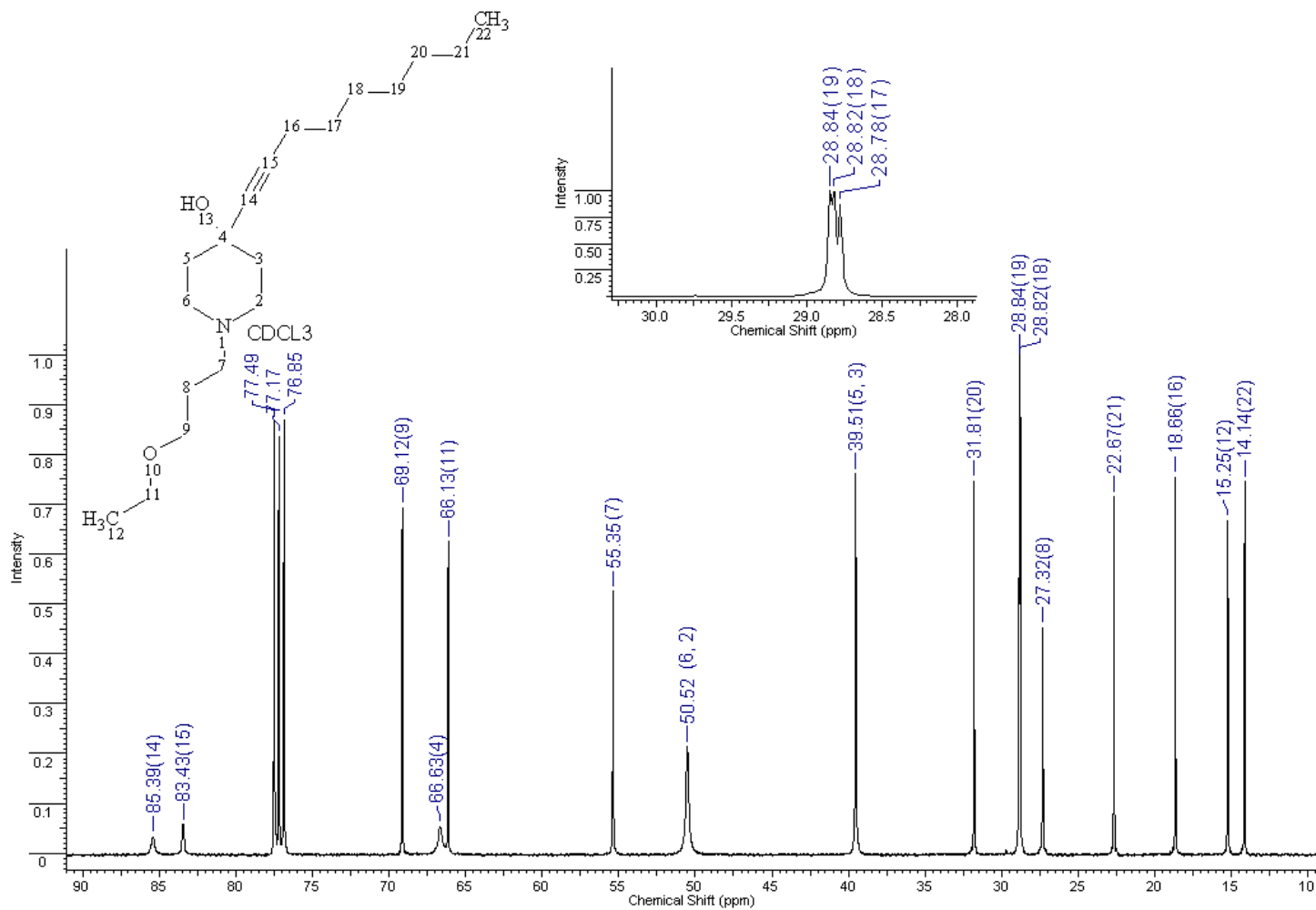
Спектрлер JNM-ECA 400 компаниясының «Jeol» (Жапония) спектрометрінде жазылған.



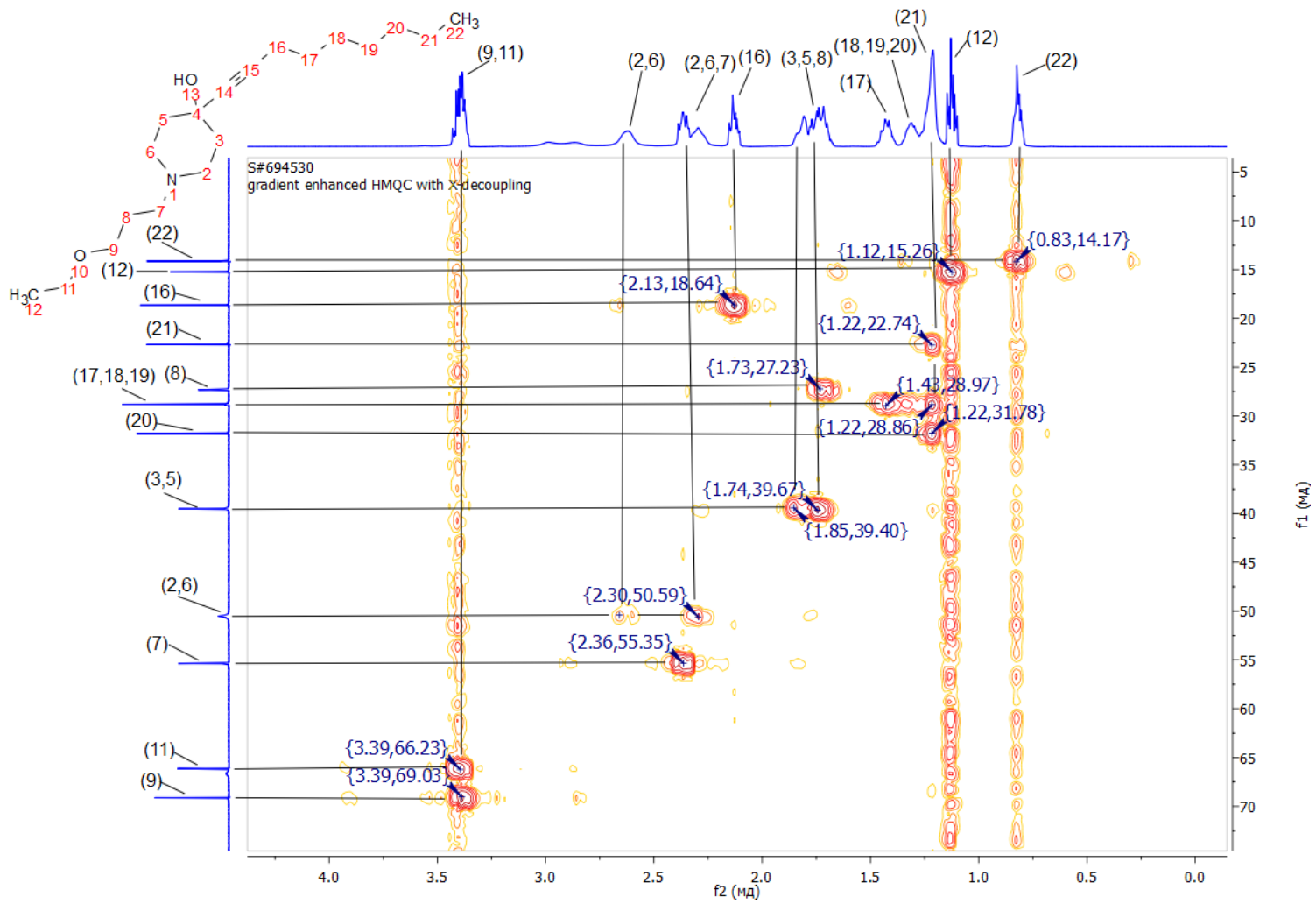
3.4-Сурет – (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің НМҚС корреляциясы



3.5-Сурет – (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің ^1H спектрі



3.6-Сурет – (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нонин-пиперидол-4-тің ^{13}C спектрі

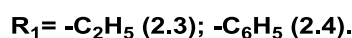
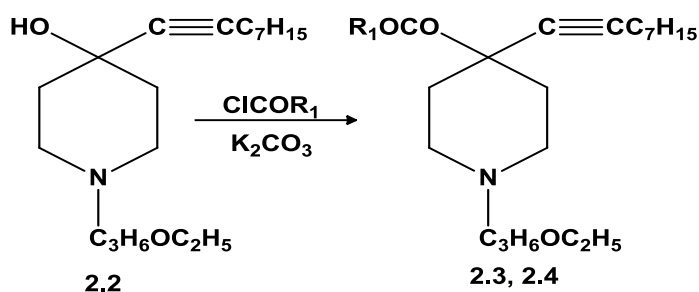


3.7-Сурет – (2.2) N-(3-этоксипропил)-4-нопин-пиперидол-4-тің НМҚС спектрі

3.3 N-(3-Этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)-4-гидроксипиперидиннің күрделі эфирлерінің синтезі

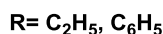
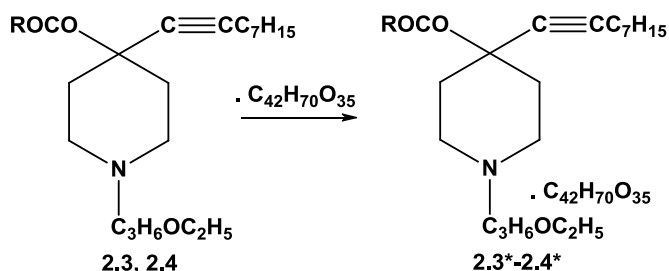
Қазіргі медицинадағы басты мәселелердің бірі болып, ауыру синдромын басатын жаңа дәрі-дәрмектерді табу болып табылады. Әсіресе пиперидин туындыларының осы мәселені шешуде алатын орны ерекше.

Фармакологиялық белсенді қосылыс алу мақсатында N-этоксипропил-4-(нонин-1-ил)пиперидин-4-олдың хлорлы пропионилмен және хлорлы бензоилмен реакциясы жүргізіліп олардың (2.3) пропион және (2.4) бензой күрделі эфирлері алынған болатын (3.7 суретке сәйкес). N-(3-этоксипропил)-4-(нонин-1-ил)пиперидол-4-тің күрделі эфирлерінің ИҚ спектірінде күрделі эфирлік топқа тән $C\equiv C$ және OH тербелістерінің жұтылу жолақтары 2246 және 3406 см^{-1} пайда болғандықтан, олар күрделі эфирлік қосылыстардың құрылысын дәлелдейді.



3.8-Сурет –N-(3-этоксипропил)-4-нонинпиперидол-4-тің (2,3, 2.4) күрделі эфирлерінің синтезі

N-Этоксипропил-4-нонинпиперидин-4-олды гидрохлориді, оксалаты, сукцинаты сияқты фармацевтикада қолдануға қолайлы болатын тұздар алынды. Бұл эфирлердің тұздары май тәрізді өнімдер болғандықтан оларды сақтап әрі қолдану кезінде көптеген қиындықтарды туғызады. Препараттардың биологиялық белсенді қосылыстардың қатты түрдегі формаларын алуды, β -циклодекстрин комплексін алу арқылы шешуге болады (3.8-суретке сәйкес).



3.9-Сурет – N-этоксипропил-4-нонин-4-ацилоксипиперидиндердің β -циклодекстрин комплекстерінің синтезі

Пиперидин туындылары қосылыстары анестетик, анальгетик, антиаритмик, антибактериялық және психотропты заттар ретінде кеңінен қолданылады. Осыған байланысты жаңа отандық дәрілік заттарды іздеу химиктер мен фармакологтардың ең басты міндеті болып табылады. Дәрілік препараттар әсер етуінің әр алуандығына қарамастан ауырсынуды емдеу және ауырсынуды басу үшін жаңа әсерлі ауырсынуды сездіртпейтын дәрі-дәрмектерді іздеу маңызды болып қала береді. Соңғы жылдары қосылыстардың биологиялық белсенділігі, жанама әсері және уыттылық әсері жайлы болжамдар кеңінен таралып жатыр. Осыған байланысты күтілетін биологиялық активтілігін болжау үлкен маңызға ие бола бастады. Биологиялық активті қосылыстардың молекулалық дизайны синтетикалық органикалық химияның маңызды ауданы болып есептелінеді. Молекуланы құрастыру кезінде негізгі назарды міндеттелінген активтілікке ие көшбасшы-қосылысқа аударылады. Сонымен бірге оның біршама кемшіліктері бар, мысалы, фармакологиялық әсері кеңдігінің аздығы, жоғары уыттылығы және кері әсерлері.

Біз казкаииннің аналогы ретінде 1-3-этоксипропил-4-(2-гексилэтинил)-4-ацилоксипиперидиндер биологиялық активтілігін болжау үшін PASS бағдарламасын қолдандық. PASS бағдарламасының көмегі арқылы туындымыз 1-3-этоксипропил-4-алкинил-4-ацилоксипиперидиндердің болжанған негізгі биологиялық активтілік түрлері келтірілді.

Компьютерлік болжам бойынша қосылыстардың спазматикалық әсерлері құрамдастырылған, олардың анальгетикалық әсерлері шамамен айтқанда 77% жуық.

Кесте 3.3 - N-Этоксипропил-4-(2-гексилэтинил)-пиперидин-4-олдың күрделі эфирлерінің шығымы және физика-химиялық қасиеттері

Қосылыстар	Брутто-формула	Шығымы %	nD ²⁰	Табылған Есептелген, %		ИҚ спектрлар, ν, см ⁻¹			
				C	H	C≡C	OH	C=O күрд. эф.	C-O күрд. эф.
2.3	C ₂₁ H ₂₉ NO ₃	80	1,4743	<u>73,51</u> 73,47	<u>8,55</u> 8,45	2259	–	1756	1276
2.3*	C ₆₀ H ₉₉ NO ₃₈	95	–	<u>50,50</u> 49,97	<u>7,16</u> 6,87	2259	3391	1756	1276
2.4	C ₂₄ H ₄₉ NO ₃	98,3	1,5887	<u>76,08</u> 75,99	<u>7,73</u> 7,65	2234	–	1738	1274
2.4*	C ₆₆ H ₉₉ NO ₃₈	98	–	<u>59,22</u> 59,43	<u>7,49</u> 7,27	2234	3378	1738	1274
Ескерту –* β-циклодекстринмен комплексті қосылыстары									

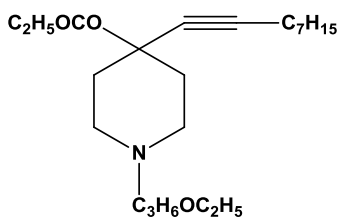
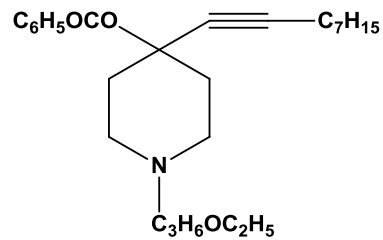
Пиперидиннің құрылысына үш байланысты енгізу ауруды басатын активтілікті жоғарылатып қана қоймай, сондай-ақ заттың уыттылығын төмендетеді. Ол дәрілік заттарды құруда өте маңызды болып есептеледі. N-Этоксипропил-4-(2-гексилэтинил)-пиперидин-4-олды PASS бағдарламасының

көмегімен болжанған активтілік түрлері дәлелденді. Барлық қосылыстар болжанған қасиеттерге ие және салыстырмалы препараттан әсері бойынша басым түсті.

N-Этоксипропил-4-(2-гексилэтинил)-пиперидин-4-олды қосылыстарының туындыларының анестетикалық активтілігі үшіншілік спирт құрылысымен анықталып және олардың ацилді топтарының табиғатына байланысты екендігі анықталынды.

PASS бағдарламасының мәліметтері бойынша 4-гексилэтинилпиперидол туындыларының үшінші және төртінші топтағы қауіптілігі аз және орташа қауіпті уытты қосылыстар қатарына жатқызуға болады. 4-алкинилипиперидол құрамындағы үш байланысты толықтай қанықтыру арықылы уыттылық белсенділігін жоғарылатуға болады деп болжам жасауға болады.

3.4-Кесте - 1-(3-Этоксипропил)-4-(нонил-1-ил)-4-ацилоксипиперидиннің биологиялық белсенділігінің болжамы

Қосылыстар	Белсенділік	Пропион эфирі		Бензой эфирі	
		Pa	Pi	Pa	Pi
 <p>Chemical structure: 1-(3-ethoxypropyl)-4-(nonyl-1-yl)-4-ethylpiperidine. The piperidine ring has an ethyl group on the nitrogen, a 3-ethoxypropyl group at position 4, and a nonyl group at position 1.</p>	Спазмолитик, Папаверинге ұқсас	0,351	0,038	0,562	0,008
	Спазмолитик, уринарлы	0,456	0,061	0,610	0,023
	Спазмолитик	0,380	0,057	0,551	0,019
	Анестетик	0,539	0,008	0,675	0,004
	Жергілікті анестетик	0,488	0,005	0,640	0,004
	Анальгетик	0,248	0,093	0,296	0,074
	Иммуномодулятор	0,305	0,068	0,229	0,124
	Иммунодепрессант	0,309	0,109	–	–
 <p>Chemical structure: 1-(3-benzyloxypropyl)-4-(nonyl-1-yl)-4-ethylpiperidine. The piperidine ring has an ethyl group on the nitrogen, a 3-benzyloxypropyl group at position 4, and a nonyl group at position 1.</p>	Жергілдікті анестетик	0,427	0,007	0,515	0,004
	Анальгетик	0,202	0,128	0,208	0,123
	Ингаляциялық анестетик	0,084	0,027	–	–
	Ескертулер: 1 - Pa - белсенді болу ықтималдылығы; 2- Pi - белсенді болмау ықтималдылығы.				

4 БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

Бұл дипломдық жұмыста келесі анықтамалар мен қолданылды.

Реакциялық қабілеттілік – заттардың химиялық әрекеттесуге жоғары немесе төмен жылдамдықпен түсу қасиеті.

Бағаналы хроматография – заттарды бөлу, талдау және физика-химиялық зерттеу әдісі, мұнда сорбентпен арнайы түтік – бағаналарды толтырады, ал қозғалғыш фаза бағана ішінде қысым өзгерісіне байланысты қозғалады.

Синтондар – молекуланың химиялық синтезге белгілі тәсілдермен енгізілуі мүмкін шынайы немесе қалаған құрылымды бірлігі.

PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) – органикалық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймақтарын болжау

қ.т. – қайнау температурасы, °С

б.т. – балқу температурасы, °С

с – секунд

сағ – сағат

тәу – тәулік

n_{20}^D – сыну көрсеткіші 20°С

R_f – хроматография коэффициенті

ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография

ИҚ – инфрақызыл

кең.д. – кеңейтілген дублет

м.ү. – миллиондық үлес

мин – минут

мл – миллилитр

см – сантиметр

г – грамм

м. – мультиплет

с. – синглет

д. – дублет

т. – триплет

кв. – квартет

ЯМР – ядролы магнитті резонанс

$TMSN_3$ – Триметилсилилазид

$DMCO$ – Диметилсульфоксид

ҚОРЫТЫНДЫ

Жүргізілген зерттеудің нәтижесінде қысқаша келесі қорытындылар жасауға болады:

1. 1-Этоксипропилпиперидон-4-тің ұнтақ тәрізді КОН қатысында нонин-1 мен әрекеттесуі арқылы жаңа 4-нонин-4-гидроксипиперидин синтезделді.
2. 4-Нонин-4-гидроксипиперидинді ацилдеумен анестетик және антиаритмик Казкаинның аналогтары, жаңа 4-ацилтуындылары алынды.
3. Фармакологиялық скрининг жүргізу үшін фармакологияда қолданылатын эфирлердің β -циклодекстрин комплекстері синтезделді.
4. PASS бағдарламасы көмегімен синтезделген 4-нонил-4-гидроксипиперидин жаңа туындылығына биологиялық белсенділігіне болжам жүргізілді. Болжам бойынша осы қосылыстар смазмолитикалық және ауруды басатын әсерге ие болып шықты.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

Оқулықтар мен монографиялар тізімі

1. Yu V.K., Praliyev K.D. New derivatives of piperidine the substances with high biological activity. // Тез.докл. международной научной конф. «Сеул-96». – Сеул, – 1996. – С.61-62
2. Zhigan J. Design, synthesis and antifungal activity of novel triazole derivatives containing substituted 1,2,3-triazole-piperidine side chains / [J. Zhigan, G. Julin, W. Chen et al.] // Eur. J. of Med. Chem. – 2014. – Vol. 82. – P. 490-497.
3. Пралиев К.Д. С- и N-замещенные моно- и бициклические пиперидины: синтез, стереохимия, превращения и свойства. Новые синтетические анальгетики и анестетики // Материалы 1-й междуна. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». – 2001, М.: – Т.1. – С.130-138.
4. Исакова Т.К., Орынбекова З.О., Пралиев К.Д. Синтез новых производных пиперидина // Мат-лы III Междуна. конф. по теорет. и эксперим. химии. Караганда, – 2006. – С. 222-223.
7. Xuebo Jang., Peng Lei., Tengda Sun. Design, Synthesis, and Fungicidal activity of Novel Thiosemicarbazide Derivatives Containing piperidine Fragments // MDPI. – 2017. № 22. – P. 1-13.
8. Насырова С.Р., Пралиев К.Д., Амиркулова М.К., Имашова Ш.О. Поиск новых местных анестетиков среди насыщенных гетероциклов. // Вестник КазНМУ. – 2008. – №1, ч. II. – С.182-183.
9. Ю В.К., Кабдраисова А.Ж., Тен А.Ю., Сагатбекова И.Б., Канитар, Пралиев К.Д., Берлин К.Д. MW излучение в синтезе биологически активных производных N-алкоксиалкилпиперидина // Всерос. конф. по органической химии, посв. 75-летию основания Ин-та органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН. – Москва. – 2009. – С. 478.
12. Амиркулова М.К., Пралиев К.Д. Токсикологическая характеристика нового производного пиперидина под лабораторным шифром МАВ -134 // Вестник КазНМУ. – 2010. – №1. – С. 234-237.
13. Пат. Россия № 2394821. 3-Пиперидинил-4-бензосульфамид, проявляющий корнеобразующую активность на семенах озимой пшеницы // Т.З Иванова, Н.Т. Иванова, Б.Л. Австкентиева (RU). Оpubл. 10.01.12, Бюл. №1.
14. Пат. Россия № 2 394 821. N-оксиды как пролекарства производных пиперазина и пиперидина // Теодорус.С.М, Фенстра Р.В (NL). Оpubл. 20.07.2010, Бюл. №20.
15. Пат. Россия № 2 412 169. 4-[(3-Фторфеноксифенилметил)пиперидин метансульфонат: применение, способ синтеза и фармацевтические

композиции // Орхалес.В.А, Москера.П.Р, Бордель М.М (ES).
Опубл.20.02.2011,Бюл. №5.

16. Пат. Россия № 2 469 032. Производные 2-(пиперидин-4-ил)-4-фенокси- или фениламинопиримидина в качестве нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы // Ян Минминь(CN), Кертеш Д.Д(US), Кристин.Э.Б(US). Опубл.10.12.2012,Бюл. №34.

Мерзімдік басылымдар тізімі

5. Suwen Hua.,Quan Gu.,Xin Xie. Design,synthesis, and biological evaluation of piperidine derivatives// European journal of med.chemistry. – 2014. № 71. – P. 259-266.

6. 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. - С. 113-118.

10. Mohammad Asif. Biological Potential and Chemical Properties of Pyridine and Piperidine Fused Pyridazine Compounds: Pyridopyridazine a Versatile Nucleus //Asian Journal of Chemistry and Pharmaceutical Sciences. – 2016. – №1. – P. 29-35.

11. Бегимова Г.У., Ахметсадык О. Е., Пралиев К. Д., Ю В. К. Диметил-[(3,4диметоксифенил)(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]фосфонат: синтез и строение //Хим. журн. Казахстана. – 2016. – №1. – С. 179–184.

17. Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров. Синтез и биологическая активность производных 2-((4-(пиперидин-1-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил 4-пиперазин-1-карбодитионата//Украинский Биофармацевтический журн. – 2016. № 1. – С. 46-50.

19. Сулейманов Т. А. Синтез и биологическая активность производных 4-бензилпиперазин-1-дитиокарбаматов / Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров // Азербайдж. фармац. и фармакотерапевт. журн. – 2014. – № 2. – С. 10-14.

20. Сулейманов Т. А. Синтез и биологическая активность производных пиперазин-1-дитиокарбамата с морфолин анилином / Т. А. Сулейманов, Юсуф Озкай, Ч. Я. Шукюров // Азербайдж. фармац. и фармакотерапевт. журн. – 2015. – № 1. – С. 11-16.