

Казахстанско-Британский технический университет

УДК 547.447

На правах рукописи

УЗАКОВА АСЕМ БАКИТЖАНОВНА

«Новые материалы – гетероциклические производные β-аминопропиоамидоксимов для решения проблем здравоохранения Казахстана (лечение туберкулеза и диабета)»

6D072100 – Химическая технология органических веществ

Диссертация на соискание
степени доктора философии (PhD)

Научный руководитель:
Главный научный сотрудник
лаборатории химии синтетических и
природных лекарственных веществ
АО «Институт химических наук
имени А.Б. Бектурова»
доктор химических наук, профессор
Каюкова Людмила Александровна

Зарубежный научный консультант:
Главный научный сотрудник,
заведующий отделом биоинформатики
«Научно-исследовательский
институт биомедицинской химии
имени В.Н. Ореховича»
доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Поройков Владимир Васильевич

Республика Казахстан
Алматы, 2022

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|-----------|
| НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ | 3 |
| ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ | 4 |
| ВВЕДЕНИЕ | 6 |
| 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР | 11 |
| 1.1 Возникновение и совершенствование разработки новых лекарственных средств | 11 |
| 1.2 Разработка лекарств для лечения туберкулеза и сахарного диабета | 21 |
| 1.3 Перегруппировка Боултона-Катрицкого – новое направление исследования устойчивости 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов | 29 |
| 2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ | 37 |
| 2.1 Кислотный гидролиз 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при воздействии эфирного раствора HCl и кипячения в воде | 38 |
| 2.2 Каталитическое алкилирование β -аминопропиоамидоксимов фенацилбромидом, получение 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин | 57 |
| 2.3 Синтез и строение оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин | 62 |
| 2.4 Данные биоинформатики O-ароил β -аминопропиоамидоксимов, 1,2,4-оксадиазолов и 1,2,4-оксадиазин | 65 |
| 2.5 Биологическая активность производных β -аминопропиоамидоксимов | 68 |
| 2.6 Технологическая схема по получению основания O-ароил- β -аминоэтилпропиоамидоксима | 72 |
| 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ | 77 |
| 3.1 Синтез β -аминопиперидинопропиоамидоксима | 77 |
| 3.2 Получение гидрохлоридов O-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов и соответствующих им оснований | 78 |
| 3.3 Получение 5-замещенный фенил-3-(β -пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов и продуктов их перегруппировки | 79 |
| 3.4 Синтез 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин и их фармакологически приемлемых солей | 84 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 89 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ | 93 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А Патенты на изобретения | 103 |

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:
ГОСТ 7.1 СИБИД «Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления. Запись сокращений слов на русском языке».

ГОСТ 8.417-81 Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы физических величин.

ГОСТ 7.1-84 Ссылки на источники.

ГОСТ 7.54-88 Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах.

ГОСТ 7.12-93 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 2.105-95 Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

В настоящей диссертации применяются следующие термины с соответствующими определениями:

Реакционная способность – свойства веществ с большей или меньшей скоростью вступать в химическое взаимодействие.

Аксиальное и экваториальное положения – пространственные расположения заместителей в молекулах алициклических и неароматических гетероциклических соединений – соответственно перпендикулярно к плоскости, в которой находится большинство атомов, образующих цикл, или в той же плоскости.

Конформация молекул – различные пространственные формы молекулы, возникающие при изменении относительной ориентации отдельных ее частей в результате внутреннего вращения атомов или групп атомов вокруг простых связей, изгиба связей.

Конфигурация молекул – пространственное расположение заместителей вокруг стереоцентров (двойной связи, цикла или элемента хиральности).

Модификация – (позднелатинского *Modification* – изменение, от латинского *modus* – мера, вид, образ и *facio* – делаю), видоизменение, преобразование, появление новых свойств.

ВМВС – внутримолекулярная водородная связь

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА – диметилформамид

ТГФ – тетрагидрофуран

ИК – инфракрасная спектроскопия

ЯМР – ядерный магнитный резонанс

ПМР – протонно магнитный резонанс

УФ – ультрафиолет

Т.кип. – температура кипения, °С

Т.пл. – температура плавления, °С

ТСХ – тонкослойная хроматография

R_f – коэффициент распределения в хроматографии

ч – час

δ – химический сдвиг, м.д.

с – секунда

с – синглет

м.д. – миллионные доли

Гц – герц

д – дублет

т – триплет

м – мультиплет

кв – квартет

уш. д – уширенный дублет
мин – минут
i-PrOH – 2-пропанол
EtOH – этанол
МБТ – микробактерии туберкулеза
МБК – минимальная бактерицидная концентрация
МИК – минимальная ингибирующая концентрация
МПК – минимальная подавляющая концентрация
ЛУ – лекарственная устойчивость
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость
ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
ТБ – туберкулез
M.tb – *Mycobacterium tuberculosis*
LD₅₀ – средняя острая подкожная токсичность, мг/кг
SAR – Structure-activity relationship

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследований. Заболеваемость сахарным диабетом в мире переживает резкий рост, а в первую очередь обладающие множественной лекарственной устойчивостью формы туберкулеза (МЛУ ТБ), устойчивые к сильным препаратам – изониазиду и рифампицину, относятся к общемировым проблемам здравоохранения. Туберкулез и сахарный диабет приводят к снижению или потере трудоспособности, инвалидности или риску смерти заболевшего населения. Распространенность диабета влияет на заболеваемость туберкулезом и смертность от его форм. Это связано с двукратным или трехкратным увеличением риска заболевания туберкулезом, двукратным увеличением риска смерти во время лечения туберкулеза, четырехкратным увеличением риска рецидива туберкулеза после завершения лечения и двукратным увеличением риска развития МЛУ-ТБ. В связи с этим актуальным направлением для фармацевтики и тонкого химического синтеза является разработка новых многофункциональных лекарств, которые бы обладали высокой эффективностью и являлись малотоксичными, экономически доступными, связанными со снижением бремени лечения двух хронических заболеваний и более краткосрочным их лечением.

Амидоксимы являются привлекательным классом соединений с точки зрения их амбидентной реакционной способности с возможностью проведения реакций по атомам азота иминной и аминной групп и по оксимному атому кислорода. В лаборатории химии синтетических и природных лекарственных веществ АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» в группе научного руководителя представляемой диссертационной работы доктора химических наук, профессора Л.А. Каюковой изучается ряд β -аминопропиоамидоксимов; накоплен опыт по методам синтеза, реакционной способности, перегруппировках изучаемых веществ.

Среди β -аминопропиоамидоксимов и 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов выявлены соединения одновременно обладающие двумя видами биологической активности: с выраженными противотуберкулезными свойствами на ЛЧ (лекарственная чувствительность) и МЛУ штаммах *M. tuberculosis* и противодиабетической активностью.

Выявление выраженных многофункциональных противотуберкулезных и противодиабетических активностей у изучаемых новых производных β -аминопропиоамидоксимов станет этапом в разработке новых лекарств со сниженным риском лекарственных взаимодействий, улучшением условий соблюдения лекарственного режима, более предсказуемым фармакокинетическим профилем.

Научная новизна исследования. В диссертации впервые достигнуты следующие результаты:

– При взаимодействии β -аминопропиоамидоксимов с хлорангидами в хлороформе образовывались новые вещества гидрохлориды β -аминопропиоамидоксимов, которые с помощью карбоната калия в водной среде были переведены 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов. Последние в условиях

гидролиза приводили к перегруппированным спиропиразолиновым соединениям.

– Взаимодействие β -аминопропиоамидоксимов с фенацилбромидами в ацетоне привело к новым соединениям – замещенным 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинам. Эти соединения перевели в фармакологически приемлемые соли: оксалаты и цитраты.

– Проведен *in vitro* скрининг полученных соединений на противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Выявлены *in vitro* высокоактивные соединения, по активности превышающие эталонные вещества, используемые в медицинской практике.

– *In silico* выполнен анализ биологического потенциала синтезированных соединений. Согласно оценке, полученной с использованием программы PASS для производных β -аминопропиоамидоксимов: О-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов противотуберкулезная активность прогнозируется с низкой вероятностью, что свидетельствует о сравнительно высокой новизне молекулярных структур наших соединений по отношению к известным противотуберкулезным веществам.

С высокой вероятностью у синтезированных нами соединений прогнозируется активность: лечение фобических расстройств, противоневротическое, антидискинетическое, стимулирующее функцию почек и антиалкогольное действие. Эти виды активности могут стать предметом дальнейших экспериментальных исследований.

Поиск в широко используемых в настоящее время базах данных ChemSpider, CSLS и Integrity выявил, что ни одна из изучаемых нами молекул не присутствует среди известных структур, что также свидетельствует об относительной новизне полученных нами результатов.

Таким образом, полученные в настоящей работе производные β -аминопропиоамидоксимов с доказанными нами противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами существенным образом обогатили информацию о взаимосвязях структура-активность в данных фармакотерапевтических областях.

Связь с планом научно-исследовательских работ. Диссертационная работа выполнена в соответствии с паланами НИР по темам ПЦФ от МОН РК в АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»: 1) «Научно-технологическое обеспечение переработки природного и техногенного сырья в инновационные композиционные неорганические и полимерные материалы, фосфор-, сера-, азот-содержащие биологически активные вещества на основе принципов зеленой химии» (2015-2017, № проекта 0251/ПЦФ); 2) «Физико-химические основы создания неорганических, органических, полимерных соединений, систем и материалов с заданными свойствами» (2018-2020, ИРН BR05234667-ОТ-20);

а также в рамках грантового финансирования: 1) Тема: «Спектральное исследование условий перегруппировки Болутона-Катрицкого 3-(β -амино)этил-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов и анти-ТБ скрининг субстратов и продуктов»

(2012-2014 гг.; Рег. № проекта: 0112РК02536; Инв. №0214РК02453; Источник финансирования: КН МОН РК); 2) Тема: «Разработка современных комбинированных форм противотуберкулезных препаратов на основе базовых туберкулостатиков и новых β -аминопропиоамидоксимов»; (2012-2014 гг.); Рег. № проекта: 0112РК02536; Инв. № 0218РКК0003; Источник финансирования: АО НАТР РК; 3) Тема: «Разработка противотуберкулезных и противодиабетических препаратов на основе новых производных бета-аминопропиоамидоксимов» (2015-2017); Рег. № проекта: 0115РК00249; Инв. № 0217РК01733; Источник финансирования: КН МОН РК.

Методологическая база обеспечения НИР. Материально-техническая база АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова» включает действующее собственное оборудование; запас реактивов и растворителей для синтезов производства фирм Sigma, Aldrich, фирм СНГ, квалификации “хч”, “ч”, “чда”, рутинное химическое оборудование разных лет выпуска, в Институтской Лаборатории физических методов исследования имеется ИК-спектрометр «Nicolet 5700 FTIR». Необходимые ЯМР спектральные данные получены в Национальной лаборатории коллективного пользования (Восточно-Казахстанский государственный университет им. С. Аманжолова, г. Усть-Каменогорск). Материально-техническая база соисполнителей включает действующее современное оборудование. Микробиологи Референс-лаборатории Национального центра проблем туберкулеза МЗ РК располагают оборудованием, помещениями и виварием, которые поддерживаются на высоком уровне, в основном, всемирными спонсорскими организациями по борьбе туберкулезом (WHO, Global Fund, ExpandTB) и МЗ РК. Фармакологи Центра наук о жизни Назарбаев Университета имеют высококлассное оборудование для фармакологических исследований мировых производителей лабораторного оборудования не старше 2012 г. выпуска.

Цель работы: Разработка методов синтеза, тонкого строения, реакционной способности новых многофункциональных органических соединений – производных β -аминопропиоамидоксимов: 1) 1,2,4-оксадиазолы; 2) 1,2,4-оксадиазининов и их фармакологически приемлемых солей оксалатов и цитратов с получением данных о возможности их использования в качестве лекарственных средств при лечении туберкулеза и сахарного диабета. Также провести оценку соответствия *in vitro* экспериментальных данных синтезированных соединений о биологической активности и *in silico* данных, полученных методами хемоинформатики.

Задачи исследования:

– Выполнение систематического исследования по изучению условий перегруппировки Боултона-Катрицкого для ряда 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов;

– С использованием каталитических систем **а:** $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, $50^\circ C$, **б:** $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3 , диоксан, $100^\circ C$ и **в:** $(Et)_4NI-(Et)_3N$, ацетон, в комнатной температуре выполнить каталитическое алкилирование замещенными фенацилбромидами ряда β -

аминопропиоамидоксимов (β -аминогруппа: пиперидин-1-ил; морфолин-1-ил; бензимидазол-1-ил; 4'-фенилпиперазин-1-ил; тиоморфолин-1-ил);

– Повышение биодоступности потенциального лекарственного средства посредством улучшения растворимости биологически активных субстратов 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов с образованием их оксалатов, цитратов;

– Анализ потенциальной биологической активности новых β -аминопропиоамидоксимов методами хемоинформатики *in silico*;

– Проведение *in vitro* скрининга синтезированных соединений на противотуберкулезную и противодиабетическую активность.

Методы исследования: Тонкий органический синтез, ИК-спектроскопия и спектроскопия ЯМР, элементный анализ и микробиологический скрининг на *in vitro* противотуберкулезную активность на лекарственно чувствительных (ЛЧ) и МЛУ штаммах *M. tb* и *in vitro* противодиабетический скрининг на α -амилазную и α -глюкозидазную активность.

Объекты исследования: продукты перегруппировки Боултона-Катрицкого ряда 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов, продукты алкилирования β -амидоксимов фенацилбромидом – 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазины и их фармакологически приемлемые соли оксалаты и цитраты.

Положения, выносимые на защиту

– Синтез и строение исходных гидрохлоридов и оснований О-ароил- β -пиперидинопропиоамидоксимов, 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов;

– Перегруппировка 3-(β -пиперидин-1-ил)-5-алкил(арил)-1,2,4-оксадиазолов до спиропиразолиновых структур при воздействии на них хлористого водорода и воды;

– Синтез и строение 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов и их солей: оксалатов и цитратов;

– Высокая *in vitro* противотуберкулезная и противодиабетическая активность некоторых новых производных β -аминопропиоамидоксимов.

– *In silico* оценка потенциальной биологической активности основания О-ароил- β -аминоэтилпропиоамидоксимов, 5-замещенный фенил-3-(β -пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов.

Личный вклад автора в диссертационную работу заключается в составлении литературного обзора по амидоксимами и их биологическим свойствам, в проведении синтеза новых производных β -аминопропиоамидоксимов и участии в интерпретации полученных результатов.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены и обсуждены на научно-практических и международных конференциях, семинарах: Всероссийская конференция с международным участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» посвященная научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (Санкт-Петербург, 2014); VI Международный научно-

практическая конференция «Проблемы инновационного развития нефтегазовой индустрии» КБТУ (Алматы, 2014); XXII Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2015); Международная конференция «Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry» (Турция, 2015); Международная научная конференция «Перспективные направления развития химии и химической технологии», посвященная 70-летию Ордена Трудового Красного Знамени АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» (Алматы, 2015); IXth Joint Meeting in Medicinal Chemistry (Greece, 2015); Международная научная конференция «ОргХим-2016» (Санкт-Петербург, 2016); XXV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство» (Москва, 2018); Международный симпозиум «Астана Биотех 2018» (Астана, 2018); Международная научно-практическая конференция «Наука, образование и производство в условиях четвертой промышленной революции» (Караганда, 2018); 2nd Alpine Winter Conference on Medicinal and Synthetic Chemistry (Austria, 2020). Международная научно-практическая конференция «Современные аспекты химической науки и химического образования: теория и практика» (Алматы, 2021-2022).

Практическая значимость работы. В проводимых исследованиях изучена реакционноспособность β -аминопропиоамидоксимов; разработаны методы синтеза новых соединений; установлено их строение с использованием комплекса физико-химических и спектральных методов; определены их ценные биологические свойства – противотуберкулезные и противодиабетические.

Публикации

Результаты выполненной работы отражены в 29 научных публикациях, в том числе:

– в 7 статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных КОКСОН РК;

– в 3 патентах Республики Казахстан инновационном и на полезную модель (2);

– в 4 статьях, опубликованных в международных научных изданиях, входящих в базу данных Scopus и Web of Science, с ненулевым импакт-фактором;

– в 15 тезисах, опубликованных в сборниках трудов международных, зарубежных и республиканских научных конференций, семинаров.

Структура и объем диссертации: Диссертация состоит из введения, трех разделов, в первом из которых приведен краткий литературный обзор по методам синтеза, строению и биологическим свойствам; во втором разделе обсуждаются результаты собственных экспериментов; в третьем разделе (экспериментальной части) представлены методики синтеза новых соединений; заключения; списка использованных источников; приложения. Диссертация изложена на 106 стр., имеет 21 таблиц, 10 рисунков, список использованных источников состоит из 123 наименований.

1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Недостаточная эффективность и высокая токсичность существующих противотуберкулезных средств и возникновение к ним резистентности требуют поиска и разработки новых более эффективных и безопасных препаратов, который в настоящее время активно проводится в мире для лечения всех разновидностей туберкулеза: ЛЧ, МЛУ и ШЛУ ТБ, сопровождаемого ВИЧ-инфекцией; ведется поиск препаратов, эффективных и малотоксичных для заболевших всех возрастов [1].

С целью разработки новых малотоксичных, активных против чувствительных и устойчивых штаммов *M. tb* противотуберкулезных препаратов проводится поиск новых туберкулостатиков в классе новых производных β -аминопропиоамидоксимов. Поиск новых противотуберкулезных препаратов в этом ряду соединений интересен, поскольку природные антибиотики – туберактиномицины А и N при гидролизе дают производные аминокислот: трео- γ -гидрокси- β -лизин и эритро-изомер производного β -аланина; производные же β -аминопропиоамидоксимов могут быть рассмотрены как формальные аналоги β -аланина [2]. Среди новых производных β -аминопропиоамидоксимов обнаружены впервые полученные малотоксичные соединения, проявляющие высокую *in vitro* активность на штаммах *M. tb H37Rv* и МЛУ *M. tb* [3]. Этим определяется актуальность темы настоящего исследования.

Обзор литературы состоит из трех разделов. В первом разделе рассмотрены возникновение и совершенствование поиска и разработки новых лекарственных средств. Второй раздел посвящен разработке лекарств для лечения туберкулеза и сахарного диабета. В третьем разделе рассмотрена перегруппировка Боултона-Катрицкого 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов.

1.1 Возникновение и совершенствование разработки новых лекарственных средств

Идеи разработки целевых молекул с наилучшим взаимодействием с биологической мишенью и, таким образом, созданием лекарств с требуемыми свойствами в настоящее время основаны на возможности анализа виртуальных библиотек химических соединений и на возможности использования разработанных специалистами программ для оценки зависимостей «структура химического соединения – биологическое свойство». Эти идеи могут быть реализованы на современных компьютерах. Рациональный подход к разработке лекарств должен стать одним из направлений деятельности коллективов медицинских химиков.

Роль химии в производстве новых лекарственных средств, косметики, удобрений и химических средств защиты растений, имеет важное значение. Чтобы синтезировать новые лекарственные и биологически активные вещества необходимо приобретать и совершенствовать знания по планированию и синтезу новых лекарственных соединений. Самый трудоемкий этап в медицинской химии в настоящее время – стадия синтеза комбинаторных

библиотек новых соединений и проведение их первичного биологического скрининга. Следующая ключевая стадия разработки – оптимизация соединения-лидера. На основе определения участков молекулы, ответственных за биологическую активность, а также исходя из соображений наличия активности, селективности, безопасности, растворимости в воде, улучшения органолептических свойств, эта стадия осуществляется путем варьирования заместителей.

Недавние результаты по геномным исследованиям позволили определить большое число новых ранее неизвестных фармакологических мишеней. Широкое использование комбинаторной химии и технологии высокопроизводительного скрининга дало возможность идентифицировать тысячи соединений-хитов для новых мишеней. Появилась задача – оптимизации структуры и свойств этих хитов до уровня потенциальных лекарственных средств.

Кроме непосредственных химических задач в медицинской химии имеется проблема сокращения времени разработки новых лекарств, а следовательно, и их стоимости. Организация национальных скрининговых систем, а также соответствие всех стадий разработки – исследований, доклинических, клинических исследований и стадии производства лекарства должны проводиться по установленным международным нормам (GLP, GCP, GMP).

От таблицы Менделеева до геномики. Индустрия направленного конструирования новых лекарственных препаратов – относительно молодая дисциплина.

К концу XIX века химия значительно окрепла. Д.И. Менделеев открыл периодическую таблицу химических элементов [4], разработана химическая теория валентности элементов [5], теория жестких и мягких кислот и оснований (ЖМКО) [6], в 1931 году Э.Хюккель используя квантовую теорию объяснил ароматичность соединений [7].

Прогресс в химических науках повлиял и на развитие медицины. Новые химические продукты – синтетические краски разного состава, производные смол, начали использоваться в медицине для дифференциального окрашивания биологических тканей. В 1872-1874 Эрлих внес вклад в распространение концепции «волшебной пули» для синтеза антибактериальных препаратов, введя концепции хеморецептора и химиотерапии и связав химическую структуру соединений с их фармакологической активностью, что, несомненно, послужило широкому развитию антибиотиков несколько лет спустя. В 1905 году, направлению дал развитие Лэнгли, предложивший концепцию рецептора как генератора внутриклеточных биологических импульсов. Агонисты активируют рецепторы, а инактивирующие агенты были названы антагонистами [8].

Эти достижения привели к переходу от экспериментальной фармакологии к терапевтической фармакологии и к рождению химиотерапии, что привело к успехам в медицине. Открытие А.Флемингом пенициллина в 1928 г,

положившее начало эре антибиотиков, признается одним из величайших достижений в терапевтической медицине [9].

Благодаря успехам пенициллина, стали отрываться микробиологические лаборатории способствовавшие открытию и разработке других антибиотиков и препаратов. Развитие биохимии дало возможность теоретического предсказания удачных мишеней терапевтического воздействия и модификации химических соединений с необходимыми свойствами и активностями. Например, исследования производных антибиотика сульфаниламида привело к созданию целого ряда препаратов в применении в качестве гипогликемических, диуретических, бактериостатических, противомикробных и антигипертензивных средств [10].

Дизайн лекарственных соединений вышел на новый уровень благодаря успешному взаимодействию между биологами и химиками. Развитие и достижения в науках о геноме, клонирование генов, которые кодируют биологические мишени и ускоряют синтез их белковых продуктов [11] дало новый толчок молекулярной биологии.

Биологическая активность соединений зависит от химического строения и пространственной структуры. Но эффективность их действия также в немаловажной степени зависит от множества факторов, важнейшим из которых является растворимость, требования к которой отличаются для различных мишеней в живом организме. Так, растворимость в воде имеет решающее значение для большинства лекарственных соединений, ведь они переносятся, по преимуществу, кровяным током организма. А липофильность может быть значимым свойством для других лекарств, обуславливая их способность проникать сквозь полупроницаемые мембраны клетки, влияя на биохимические процессы внутри нее. Способность проникать через гематоэнцефалический барьер, то есть проникать в мозг или спинномозговую жидкость из крови, являются определяющим свойством для лекарств, действующих на ЦНС. Молекулярная масса веществ влияет на их способность проникать сквозь сетку капилляров, которая также является препятствием на пути из крови к тканям органов. Плацентарный барьер отделяет плод от организма его матери, но он не является труднопроницаемым для лекарств, которые принимает беременная женщина, поэтому прием препаратов беременными строго контролируется и отбирается.

Кроме основной фармакофорной группы, молекула лекарственного соединения должна содержать гидро- и/или липофильные фрагменты, которые обеспечивают ее перенос в системах организма к нужным клеткам или органам [12].

Геномика – направление современной молекулярной биологии, которое изучает гены, их структуру, функции и экспрессию. Фармакогеномика, исследование вариаций характеристик ДНК и РНК (зародышевых или опухолевых) в связи с ответом на лекарство у отдельных пациентов или групп пациентов, является одним из быстро развивающихся отраслей фармацевтики. Уже более 20 лет геномика используется как инструмент для ускорения разработки лекарств. Различные концептуальные подходы и методы помогают

идентифицировать мишени, приоритизировать и управлять ими, а также прогнозировать последствия фармакологических воздействий. Эти базовые предпосылки в настоящее время поддерживаются быстрым распространением инициатив в области популяционной геномики (секвенирование или генотипирование сотен тысяч особей), глубоким пониманием болезней и лекарственных препаратов на уровне тканей и отдельных клеток, что измеряется анализом транскриптома, и благодаря способности обнаруживать потерю функции или активацию генов по всему геному. Параллельно с этими областями геномики, на разработку лекарств влияют также протеомика и метаболомика [13].

Поиск лиганда и мишени. Лекарственная мишень обычно выбирается в зависимости от проблемного заболевания. В идеале мишень должна быть связана с заболеванием и должна иметь подходящие рецепторы связывания или активный центр, с которым может связываться лекарство или лекарствовподобная молекула. Как правило, хорошими мишенями являются белки, но иногда для этой цели может служить и РНК. Лиганд – это любая молекула, которая связывается с макромолекулой (например, белком или РНК). Лиганд также обозначает лекарственное средства-кандидат, которое может связываться с макромолекулой-мишенью.

Основные понятия, используемые в дизайне лекарств – это мишень и лекарство (лиганд). Мишень – макромолекулярная биологическая структура, связанная с определенной функцией, нарушение которой приводит к заболеванию и на которую направлено действие лекарства. Наиболее часто встречающиеся мишени – это рецепторы и ферменты. Биомолекулы играют решающую роль в прогрессировании заболевания, взаимодействуя либо посредством белок-белковых взаимодействий, либо посредством белок-нуклеиновых взаимодействий, что приводит к изменению метаболических процессов. Лекарство – это химическое соединение (как правило, низкомолекулярное), специфически взаимодействующее с мишенью и тем или иным образом модифицирующее клеточный ответ, создаваемый мишенью.

Первый этап в дизайне лекарств заключается в поиске и выборе адекватной мишени, с помощью которой можно регулировать конкретные биохимические процессы, при этом не воздействуя на другие. В связи с тем, что часто заболевание не вызывается нарушениями работы лишь одного белка или гена, не всегда является возможным выбрать идеальную мишень. В то же время нельзя забывать, что гипотетически предложенная мишень не может быть целью в дизайне лекарств, так как для применения выбранной мишени в проведении дальнейших исследований необходимо экспериментальное подтверждение и установление конкретных функций мишени в биологических процессах и ее влияния на проявления и течение болезни.

Любая болезнь на молекулярном уровне вызывается дисфункцией белков либо генов, которые их кодируют. В связи с тем, что в геноме человека насчитывается два десятка тысяч кодирующих белки генов, общее число перспективных мишеней теоретически может исчисляться тысячами. В то же время значительная часть болезней вызывается нарушениями в работе

нескольких белков или генов, а не одного, число мишеней может достигать десятков связанных между собой белков и генов. Поэтому число исследуемых мишеней в дизайне лекарств должно увеличиться в 5-10 раз, по нашим оценкам.

Экспериментальные методы валидации мишеней могут включать:

- «Химическая геномика» заключается в исследовании эффектов, которые оказывают лиганды на интактные клеточные системы, и определении функций белка, с которым они связываются. Ключом к идентификации полезных лигандов, которые избирательно взаимодействуют с белками неизвестной функции, чтобы определить их функцию, является достаточный уровень разнообразия фармакофоров;

- Методы инактивации мишеней с использованием антител

- Методы инактивации мишеней с использованием низкомолекулярных лигандов-ингибиторов;

- Лазерное облучение мишени, модифицированной хромофором.

- Плазмонный резонанс – спектроскопический метод, основанный на изменении показателя преломления на границе между жидким образцом и поверхностью, на которой иммобилизована мишень. При связывании с лигандом сигнал сдвигается.

С увеличением количества лабораторных животных, в организме которых воздействие на мишень приводит к желаемому эффекту, повышается степень валидности мишени. Высшая степень валидации – это демонстрация воспроизводимых и клинически идентифицируемых симптомов у человека, которые вызваны воздействием на мишень одним из описанных методов. Разумеется, такие исследования встречаются довольно редко.

Также выбор мишени следует проводить с учетом полиморфизма – это распространенные вариации генов, которые могут кодировать нарушенные/измененные метаболические ферменты и генерировать различные подгруппы населения с точки зрения оценки метаболизма [14].

После того, как была найдена мишень, выполняется поиск структур химических соединений потенциальных лекарств. Чтобы сузить области химического поиска, применяются различные условия лекарствовоподобия (drug-likeness), например, для лекарствовоподобного соединения желательно выполнение следующих условий, которые названы правилом Липинского: 1) число доноров Н-связи в молекуле не превышает 5 атомов; 2) молекулярный вес не больше 500; 3) липофильность ($\log P$ – коэффициент распределения вещества на границе раздела вода-октанол) не больше 5; 4) суммарно число атомов N и O (акцепторов) не превышает 10 [15]. Лекарства – это лиганды, то есть соединения, которые способны образовывать специфические связи с сайтом мишени. К типам воздействия лекарств-лигандов на клеточный ответ относятся:

Существует три типа влияния лигандов на мишень: активация рецептора, которая вызывает биологический сигнал (положительный агонист); связывание с мишенью, которое мешает другим лигандам при постоянстве сигнала

(нейтральный агонист); связываются с рецептором, но не вызывают активации рецептора и, следовательно, блокируют ответ ткани (антагонист) [16].

Скрининг и докинг. При скрининге лекарств идентифицируют молекулы, которые могут взаимодействовать с мишенью и/или способствовать желаемому фенотипическому ответу. В 1909 г. Эрлих предложил концепцию фармакофоров, которая относилась к наличию в структуре молекулы атомов с активными характеристиками. В 1977 году Гунд дополнительно уточнил понятие фармакофоров как групп, распознающих рецепторы и формирующих структурные признаки молекулярно-биологической активности [8].

В современном дизайне лекарств применяются следующие принципы: модификация химической структуры известных синтетических и природных лекарственных соединений; введение фармакофоров с известной активностью в молекулу нового соединения с меньшей токсичностью; молекулярное моделирование; концепции пролекарств или антиметаболитов; а также комбинаторная химия.

Установление механизма воздействия лекарства на организм, изучение связи между биологической активностью и строением осуществляется с использованием эмпирических методов, включающих скрининг библиотек химических соединений. Скрининг создает для синтезов более масштабных библиотек химических соединений (комбинаторная химия) и высокопроизводительных роботизированных скрининговых исследований, осуществляемых крупными фармацевтическими компаниями.

Диверсификация библиотек химических соединений проводится с целью синтеза оптимального варианта лиганда. Если известна структура биологической мишени, можно разработать библиотеку сфокусированного скрининга, например, с помощью моделирования докинга [17].

Оценка группы новых соединений на их биологическую активность проводится серия исследований, обычно состоящих из испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Этап предварительного скрининга *in vitro* служит для того, чтобы оценить активность исследуемых соединений и исключить не представляющие дальнейшего интереса. Для того, чтобы оценить активность используется препарат-эталон сравнения активности, который является лекарством с самой высокой эффективностью в данной фармакотерапевтической группе. При обнаружении у исследуемого соединения эффекта, который превосходит эталонный уровень, это соединение признается пригодным для испытаний следующей стадии. Таким образом, на первичном скрининге выявляются соединения – «хиты», используемые для дальнейших тестов. Среди «хитов» выделяется «лидер» – соединение, которое проходит оптимизацию. Оптимизацию структуры лидера проводят с целью повышения его активности, избирательности и безопасности для организма.

Обычно на первой стадии также проводят анализ количественных отношений структура-активность (QSAR/SAR). Соединения с высокой активностью применяют на следующем этапе – в *in vivo* тестах.

In vivo комплексный скрининг исследуемых соединений на предмет их воздействия на живой организм стартует с *in vivo* проверки специфической активности, далее выполняется исследование влияния веществ на животных с целью установления количественных показателей их безопасности. Следующим этапом исследования становятся доклинические испытания, которые представляют собой тесты на животных с моделями заболевания, для лечения которого планировалось использовать исследуемые соединения.

При обнаружении у соединения хорошего уровня эффективности в *in vivo* тестах, при отсутствии найденных у его эффективных дозировок выраженной токсичности, его направляют на клинические испытания. Сначала клинические испытания проводятся с привлечением здоровых добровольцев, далее проводятся испытания на пациентах с соответствующим диагнозом.

Возникшее в древности понятие *MateriaMedica* в настоящее время используется как концепция, которая включает *фармакологию* - изучение способа и механизма действия лекарственных веществ; *медицинскую химию* - применение химической методики и технологии для получения лекарственных веществ из растений или с помощью химического синтеза и *фармацевтику*, которая исследует дозировки лекарств, пригодные для лечения конкретной группы больных, путей введения лекарств, а также изучается режимы их применения [18].

Наиболее трудоемким и затратным этапом при поиске соединений из библиотек доступных соединений при дизайне лекарств является лабораторный *in vitro* скрининг, не менее ресурсоемким является *in silico* поиск. Результаты скрининга становятся стартовой точкой для дальнейшей разработки лекарственного соединения [19].

Из-за чрезвычайной стоимости скрининга во многих проектах по поиску лекарств обычно используются возможности компьютерной поддержки экспериментальных усилий. В частности, виртуальный скрининг, метод, который показывает большие перспективы для обнаружения потенциальных лидеров, стал неотъемлемой частью современных процессов разработки лекарств. Идея состоит в том, чтобы значительно сократить количество соединений-кандидатов, которые необходимо экспериментально протестировать на интересующем белке-мишени. Благодаря достижениям в компьютерных технологиях, приводящим к постоянному увеличению вычислительной мощности, виртуальные библиотеки, содержащие многие тысячи соединений, могут быть быстро оценены *in silico* до проведения экспериментальных тестов. Подходы виртуального скрининга основаны на лигандах и определяют приоритетные кандидаты в лекарства путем оценки вероятности связывания с рецептором мишени. Алгоритмы методов, основанных на докинге, ранжируют соединения путем моделирования положения связывания запрашиваемой молекулы с сайтом целевого белка с последующим прогнозированием аффинности связывания на основе молекулярных взаимодействий. Существует много примеров успешного

применения виртуального скрининга для разработки соединений с желаемой биоактивностью [20].

Таким образом, *докинг* это быстро развивающаяся область в дизайне лекарств, которое представляет собой компьютерное моделирование и виртуальный скрининг химических соединений с заданной активностью.

Молекулярный докинг — это метод, который анализирует конформацию и ориентацию молекул в месте связывания макромолекулярной мишени. Алгоритмы поиска генерируют возможные конформации и ориентации, которые ранжируются с помощью скоринговых функций. За последние десятилетия было разработано несколько программ, среди которых есть некоторые хорошо известные примеры, такие как AutoDock, AutoDock Vina, DockThor, GOLD, FlexX и Виртуальный докер Molegro. Первым шагом в расчете докинга является получение целевой структуры, которая обычно состоит из большой биологической молекулы (белка, ДНК или РНК). Структуры этих макромолекул можно легко найти в банке данных о белках, который обеспечивает доступ к трехмерным координатам атомов, полученным экспериментальными методами. Этот процесс может быть выполнен на больших базах данных с высокой пропускной способностью (виртуальный скрининг), что облегчает быстрый скрининг лигандов для выявления хороших ингибиторов. Методы *дизайна de novo* представляют собой конструирование молекул, которые ранее не были синтезированы. В этом методе функциональные группы, отвечающие за взаимодействие с рецептором, размещаются в трехмерном пространстве, комплементарном сайту связывания белка, и соединяются линкерными каркасами. Этот метод основан на предположении, что за его активность отвечают только функциональные группы лиганда, а не каркас. [21].

Под молекулярным докингом в его классическом варианте подразумевается использование жесткой структуры белка – мишени.

Благодаря докингу для экспериментальных фармакологических испытаний покупают не полную библиотеку, включающую миллионы соединений, а лишь вещества, выбранные при помощи виртуального скрининга.

Так, например, была выполнена компьютерная разработка лекарств, которые избирательно действуют на различные формы раковых заболеваний, и которые проявляют способность активировать регенерацию тканей взрослого организма при участии стволовых клеток. Сигнальные пути двух этих направлений связаны между собой. Так как исследования природных или синтетических соединений, связывающихся непосредственно с этими биомишенями, не обнаружены в опубликованной литературе, в работе [22] были построены молекулярные модели Wnt-белков человека и CRD-доменов рецепторов Frizzled.

Исследования препаратов на безопасность проводятся в соответствии с Правилами надлежащей лабораторной практики GLP (Good Laboratory Practice). GLP – это набор руководств, регулирующих процесс, организацию и условия проведения лабораторных исследований, который гарантирует, что

представленные данные являются достоверным отражением результатов и на них можно положиться при оценке риска/безопасности и эффективности. Лекарства с низким «терапевтическим окном» не допускаются к использованию, за исключением тех случаев, когда отсутствуют менее токсичные аналоги при лечении особо тяжелых заболеваний.

Существуют методы исследования фармакокинетических характеристик действующих препаратов, такие как параметры ADME – абсорбция, распределение в организме, метаболизм и выведение из организма – которые влияют на эффективность препарата и кинетику воздействия его воздействия на живой организм [23].

Продуктивность научной работы до достижения стадий доклинических и клинических исследований можно эффективно повысить при использовании программного обеспечения для разработки необходимых физико-химических свойств и ADME/Tox профилирования; оптимизации перспективных лекарственных соединений с генерацией структурных аналогов с улучшенными характеристиками [24].

Создание национальных систем тестирования химических соединений для разработки новых лекарственных препаратов.

«Дорожная карта» Национального института здравоохранения (NIH) США призывает к созданию совместной исследовательской сети для медицинских исследований, которая будет использовать широкомасштабные методы скрининга для выявления малых молекул, которые можно использовать в качестве инструментов биомедицинских исследований и для раннего открытия лекарств. NIH это сети центров скрининга, центров технического развития, библиотек соединений и общедоступная онлайн-база данных (PubChem), содержащая структуры соединений и результаты скрининга. Кроме того, в 2008 г. Национальный институт здоровья создал сеть центров производства зондов молекулярных библиотек в качестве национального центра ресурсов для инновационных химических инструментов, которые можно использовать в биомедицинских исследованиях. Сеть представляет собой общенациональный консорциум центров скрининга малых молекул, который также оптимизирует химию для производства химических зондов для целей или фенотипов, которые необходимо исследовать с помощью анализов. NCATS обладает химическими библиотеками, состоящими из более чем 590 000 функционально известных и неизвестных соединений.

В Европе Центр химической геномики является инициативой Общества Макса Планка в сотрудничестве с европейскими фармацевтическими компаниями. European ScreeningPort GmbH - государственно-частное партнерство для ускорения внедрения услуг по поиску лекарств в академическом и биомедицинском исследовательском сообществе. Проект European Lead Factory направлен на решение этой проблемы путем использования разнообразных знаний и опыта академических групп, а также малых и средних предприятий, занимающихся синтетической и/или медицинской химией. В рамках модели с открытым исходным кодом ELF семь фармацевтических компаний (AstraZeneca, Bayer, Johnson Johnson, Lundbeck,

Merck, Sanofi и UCB) предоставили в общей сложности 321 000 соединений из своих собственных библиотек.

В Азии миссия Азиатской химико-биологической инициативы состоит в том, чтобы ускорить азиатские исследования в области химической биологии путем содействия международному сотрудничеству и обмена исследовательскими ресурсами между Японией, Кореей, Китаем, Сингапуром, Объединенными Арабскими Эмиратами и Новой Зеландией. Кроме того, миссия направлена на продвижение химической биологии в развивающихся странах Азии (Вьетнам, Филиппины и Таиланд) путем набора и обучения самых способных аспирантов из этих стран. Китайская национальная библиотека соединений (CNCL), расположенная в Шанхайском парке высоких технологий Чжанцзян («Фармацевтическая долина» Китая), является крупным научно-исследовательским учреждением, управляемым Национальным центром проверки на наркотики; Шанхайский институт Материя Медика; Китайская академия наук; и Shanghai Zhangjiang Biopharmaceutical Base Development, Co., Ltd. По состоянию на 2015 год его емкость для хранения приблизилась к двум миллионам разнообразных соединений [25].

Большинство доступных в настоящее время методов молекулярного моделирования, таких как докинг, предназначены для изучения взаимодействия лиганд-рецептор для одной конкретной биологической макромолекулы, в то время как количественный анализ зависимости структура-активность (QSAR), как правило, применим только для оптимизации свойств лидера в пределах одного химического ряда. В отличие от этих методов, компьютерная программа PASS способна предсказывать многие виды биологической активности для соединений из разных химических рядов на основе только их двумерных структурных формул. Совокупность фармакологических эффектов, механизмов действия и специфической токсичности, которые могут проявляться конкретным соединением при его взаимодействии с биологическими объектами и которые предсказываются с помощью PASS, называется «спектром биологической активности» этого соединения. Последняя версия программы PASS2020 способна выполнять анализ на основе обучающей выборки, в которой собрано более 1,3 миллиона соединений с известной биологической активностью, что делает возможным выполнять прогнозирование 8086 фармакотерапевтических эффектов, механизмов действия, включая специфическую токсичность, особенности метаболизма, влияние на генную экспрессию и транспорт для органических соединений с точностью ~95% [26].

При выборе соединений – хитов существует необходимость в определении их пригодности для разработки лекарств. При этом используется существует ряд онлайн-ресурсов, среди которых PubChem, ChemSpider и другие. Эти программы выполняют компьютерные прогнозы разнообразных ADME/Tox характеристик химических соединений на основе методов прогнозирования физико-химических характеристик. Кроме того, они позволяют исключить из области поиска соединения с нежелательными характеристиками [27].

Национальная система биоскрининга (НСБС) в России реализована в некоммерческом партнерстве «Орхимед» (партнерство 11 институтов РАН

химической и химико-биологической направленности). «Орхимед» сотрудничает с фармпромом и с центрами клинических испытаний. Выход на рынок благодаря сотрудничеству с торговыми компаниями обеспечит востребованность инновационного продукта на отечественном рынке [28].

В Республике Казахстан перспективным направлением становится развитие химфармпрома, который позволял бы выпускать современные и необходимые населению ЛС. В настоящее время импорт ЛС покрывает большую часть потребности населения РК в лекарствах, целью развития химфармпрома является пятидесятипроцентное покрытие потребности казахстанцев в лекарствах. Решение этой приоритетной задачи подразумевает организацию на базе отечественных химических предприятий полного цикла производства и выпуска новых современных отечественных ЛС, разработанных на основе фундаментальных исследований с применением технологий тонкого органического синтеза и исследований зависимостей «структура – реакционная способность» и «структура – биологическая активность» [29].

1.2 Разработка лекарств для лечения туберкулеза и сахарного диабета

Данные Всемирной организации здравоохранения показывают, что около 1,5 миллиона человек умирают и около 9 миллионов человек заражаются туберкулезом ежегодно. При этом ежедневно от туберкулеза умирает более 4000 человек. При этом значительная часть смертей от туберкулеза регистрируется в развивающихся странах. В латентной форме туберкулезом заражен каждый третий человек, подвергаясь риску приобрести активную форму этого заболевания в течении своей жизни.

В то же время количество болеющих диабетом составляет 350 миллионов. По прогнозам эта цифра к 2030 году может увеличиться на 50%. Распространенность диабета не связана с уровнем дохода населения страны, но смерть от него в 80% случаев регистрируется именно в развивающихся странах.

Между заболеваемостью туберкулезом и диабетом наблюдается взаимосвязь. Пациенты с диабетическим диагнозом находятся в зоне риска перехода латентной формы туберкулеза в активную в связи с тем, что их иммунная система находится в ослабленном состоянии. Риск диабетиков заболеть туберкулезом превышает подобный риск здоровых людей в 2-3 раза. В мире из всех случаев заболевания туберкулезом десятая часть приходится на диабетиков. Пациенты с диабетом, у которых диагностирован туберкулез, подвергаются более высокой степени риска летального исхода во время лечения, также повышен риск рецидива туберкулеза [30].

Туберкулез (ТБ) – инфекционное заболевание, вызываемое *M. tb*, передающееся воздушно-капельным путем. Туберкулез является длительной смертельной болезнью, которая до сих пор представляет собой проблему здравоохранения во всем мире. Туберкулез имеет длительный инкубационный период и обычно вначале поражает легкие. Однако инфекция может также поражать другие органы, включая лимфатические узлы, брюшную полость,

мочеполовой тракт, кожу, суставы, кости и нервную систему, что известно как внелегочный туберкулез [31].

Туберкулез и диабет рассматриваются как конвергенция двух эпидемий [32].

Лечение ТБ осуществляется с использованием 4 препаратов (изониазид, рифампицин, пиразинамид и либо этамбутол, либо стрептомицин) в течение 2 месяцев, после чего следует фаза продолжения лечения рифампицином и изониазидом в течение 4 месяцев (стандартный режим).

При полноценном лечении и уходе достигается до 80 % излечения у больных туберкулезом [33]. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) вызывается организмом, устойчивым как к рифампицину, так и к изониазиду, двум наиболее эффективным противотуберкулезным препаратам. Туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью ШЛУ-ТБ является разновидностью МЛУ-ТБ. Его вызывает микроорганизм, устойчивый к хинолону и одному из противотуберкулезных препаратов группы А (т.е. линезолиду и бедаквилину). В настоящее время МЛУ ТБ представляет собой серьезное бремя для общественного здравоохранения. Лечение от МЛУ ТБ занимает от 6 до 24 месяцев и в нем применяются более токсичные для организма препараты, такие как линезолид, который связан с частыми серьезными, дозозависимыми и зависящими от продолжительности побочными эффектами, включая анемию, нейтропению, тромбоцитопения, и т.д. Также токсичны, но менее эффективны: левофлоксацин, моксифлоксацин, амикацин, канамицин, капреомицин [34].

Более 90% зарегистрированных случаев туберкулеза приходится на страны с низким и средним уровнем дохода, а две трети из предполагаемых 10 миллионов новых случаев активного туберкулеза в мире приходится на восемь стран: Индию (26% случаев в мире), Индонезию (9 %), Китай (8%), Филиппины (6%), Пакистан (6%), Нигерия (4%), Бангладеш (4%) и Южная Африка (4%) [35].

Согласно данным ВОЗ по туберкулезу, приведенным в отчете о глобальной угрозе устойчивости к лекарствам за 2016 г. Казахстан входит в группу стран с повышенной распространенностью МЛУ ТБ [36]:

Countries in the three TB high-burden country lists that will be used by WHO during the period 2016-2020, and their areas of overlap

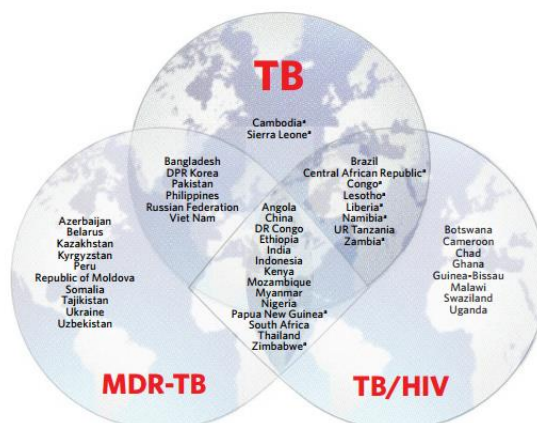


Рисунок 1 – Страны с высоким распространением ТБ, МЛУ ТБ и ШЛУ ТБ на 2016–2020 гг

Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Республике Казахстан остается напряженной. Рост антимикробной резистентности в Казахстане обусловлен рядом объективных причин. Среди них социальные факторы, в том числе бедность, безработица, злоупотребление алкоголем и наркотиками, а также распространение инфекции в закрытых помещениях, например, в исправительных учреждениях [37, 38].

Поиск, разработка и быстрое внедрение новых лекарственных средств является одной из приоритетных задач Плана по борьбе с ТБ для ВОЗ на 2016–2020 гг [39].

Представленные на сегодняшнем рынке противотуберкулезные лекарственные средства имеют низкую активность, высокую токсичность и решают проблему резистентности возбудителей на недостаточном уровне.

Согласно оценке, в глобальном контексте в 2018 г. наблюдалось значительное увеличение (до 186 772 случаев) МЛУ ТБ по сравнению с ранее зарегистрированными 160 684 случаями в 2017 г. Резистентность, развившаяся у *M. tb*, привела к неэффективности препаратов первой линии и (некоторых) препаратов второй линии, обычно используемых для лечения. Кроме того, популярные препараты второго ряда, такие как этионамид, капреомицин и канамицин, применяемые для лечения МЛУ/ШЛУ ТБ, имеют проблемы с безопасностью, поскольку показатель излечения составляет всего 50%. Хотя более безопасные препараты второго ряда (например, офлоксацин и норфлоксацин) обладают большей эффективностью, их недостатком является высокая стоимость. Поэтому существует острая необходимость в разработке новых, доступных и эффективных противотуберкулезных препаратов с уникальными лекарственными мишенями, многоцелевыми ингибирующими эффектами, обладающих меньшим количеством и незначительными побочными эффектами.

Поиск новых лекарств в мире проводится для лечения всех форм ТБ: ЛЧ, МЛУ туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией ТБ, а также средств, которые пригодны к применению для лечения больных всех возрастов [40].

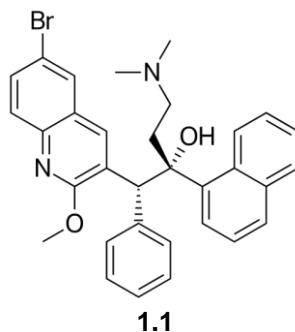
На клинических испытаниях находятся разные препараты, которые относятся разнообразным классам органических соединений. Публикации, находящиеся в открытом доступе, сообщают, в основном, об *in vitro* исследованиях и показывают, что на этапе клинических испытаний находятся вещества с хорошей водорастворимостью, показывающие активность на ЛЧ и МЛУ ТБ штаммах, которая в 10-20 раз выше активности изониазида и рифампицина. Сведений о токсичности исследуемых препаратов, длительности и дозах терапии на живых организмах, в открытом доступе не так много.

В настоящее время на стадиях II и III клинических испытаний находятся следующие препараты – фаза II: AZD5847, Rifapentine, TMC-207 (Bedaquiline), SQ-109, Linezolid, Sutezolid, PNU-100480, PA-824; клинические исследования, фаза III: Delamanid (OPC-67683), Gatifloxacin, Moxifloxacin, Rifapentine [41].

Проводится оценка эффективности [43] новых схем лечения МЛУ ТБ с целью снижения токсических эффектов и повышения активности применяемых ЛС. Целью исследования является представление доказательств эффективности как полностью перорального девятимесячного, так и шестимесячного режима. В настоящее время стандартное лечение от МЛУ ТБ занимает от 6 до 24 месяцев и в нем применяются более токсичные для организма препараты, которые связаны с частыми серьезными, дозозависимыми и зависящими от продолжительности побочными эффектами, включая анемию, нейтропению, тромбоцитопения, и т.д.

Обе вышеуказанные схемы лечения МЛУ ТБ включают Bedaquiline – Бедаквилин (ТМС-207) - (1R,2S)-1-(6-Бром-2-метокси-3-хинолил)-4-диметиламино-2-(1-нафтил)-1-фенил-бутан-2-ол.

Бедаквилин (ранее R207901 и ТМС207) – разработка Janssen Therapeutics. Бедаквилин является первым представителем нового класса антимикобактериальных средств с новым механизмом действия, включающим специфическое ингибирование АТФ-синтазы микобактерий. Он проявляет высокую активность *in vitro* (МИК 0,03 мкг/мл) в отношении изолятов *M. tb* [42], чувствительных или устойчивых к имеющимся в настоящее время препаратам первого и второго ряда, в клинических исследованиях было показано, что он активен в отношении лекарственно-чувствительного ТБ и МЛУ-ТБ. Бедаквилин был недавно одобрен FDA и ЕМА для лечения легочного МЛУ-ТБ в составе комбинированной терапии у взрослых, когда другой эффективный режим лечения не может быть обеспечен [43].



Оценка эффективности вышеуказанных схем лечения предполагает второй этап клинического исследования, который назван STREAM. Он заключается в тестировании эффективности краткосрочных схем лечения МЛУ ТБ. Тесты проводятся с участием более тысячи больных с диагнозом МЛУ ТБ, которые проживают в 9 странах мира. На этапе 2 оцениваются две новые схемы, содержащие бедаквилин: одна полностью пероральная схема, а вторая – еще более сокращенная и упрощенная версия схемы исследования стадии 1. Эффективность и безопасность каждой схемы сравнивается со схемой исследования стадии 1, а также с рекомендованной ВОЗ стандартной схемой. Успех схемы исследования на этапе 1, по всей вероятности, обеспечит новый стандарт лечения больных МЛУ ТБ, в то время как положительные результаты схем, содержащих бедаквилин, на этапе 2 могут позволить добиться еще большего прогресса в лечении этой трудной группы населения. [44].

Продолжающаяся пандемия COVID-19 возникла в Ухане, Китай, в декабре 2019 г. и с тех пор распространилась по 210 странам. Известно, что пациенты с сопутствующими заболеваниями, особенно с диабетом, гипертонией, ишемической болезнью сердца, туберкулезом (ТБ), и пожилые люди имеют повышенный риск осложнений и смерти из-за COVID-19 [45]. По мере того, как мир объединяется для борьбы с пандемией COVID-19, важно обеспечить, чтобы основные услуги и операции по решению давних проблем здравоохранения продолжали защищать жизни людей, больных туберкулезом и другими заболеваниями. Медицинские службы, в том числе, национальные программы по борьбе с туберкулезом, должны активно участвовать в обеспечении эффективного и быстрого реагирования на COVID-19, сохраняя при этом доступность противотуберкулезных услуг.

Важно, чтобы прогресс, достигнутый в профилактике и лечении туберкулеза, не был обращен вспять пандемией COVID-19. Выявление и лечение людей с ТБ остаются основными элементами профилактики и лечения ТБ и требуют постоянного внимания [46].

Йодсодержащий наномолекулярный комплекс ФС-1 индуцирует реверсию устойчивых к лекарственным препаратам бактерий в чувствительные фенотипы. ФС-1 был разработан в качестве дополнения к терапии антибиотиками против лекарственно-устойчивого туберкулеза, и было показано, что он эффективен против полирезистентного золотистого стафилококка.

Нами были синтезированы и исследованы новые производные β -аминопропиоамидоксимов, которые показывают высокую *in vitro* активность на штаммах *M. tb H37Rv* и МЛУ штаммах *M. tb* и обладают низкой токсичностью. Комплексные *in vitro* тесту создают предпосылки для проведения *in vivo* изучения вышеуказанных перспективных комбинаций [47].

Сахарный диабет определяется как «группа метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией [повышенным уровнем глюкозы в крови] в результате дефектов секреции инсулина, действия инсулина или того и другого». Дефицит инсулина и гипергликемия возникают в результате разрушения бета-клеток поджелудочной железы в результате аутоиммунной реакции при диабете 1 типа или в результате снижения реакции на инсулин (резистентность к инсулину) и снижения продукции инсулина бета-клетками при диабете 2 типа (СД2). Осложнения, связанные с хроническим диабетом, поражают несколько органов и включают ретинопатию, нефропатию, периферическую невропатию, заболевание периферических артерий и диабетические язвы стопы [48].

СД2 является прогрессирующим заболеванием, при котором риски инфаркта миокарда, инсульта, микрососудистых событий и смертности тесно связаны с гипергликемией. Течение заболевания характеризуется увеличением медиаторов воспаления и снижением функции β -клеток поджелудочной

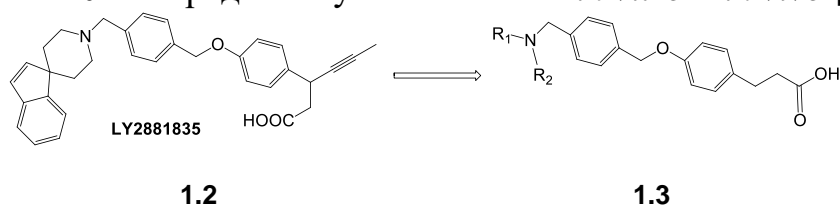
железы. СД2 сосуществует с хроническими состояниями, такими как ожирение, гипертриглицеридемия, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, поликистоз яичников, остеоартрит, болезнь Альцгеймера и рак. Для лечения СД2 используется 7 основных групп пероральных средств: бигуанидины (ведущий препарат – метформин), сульфонилмочевины, тиазолидиндионы (глитазоны), ингибиторы альфа-глюкозидаз, ингибиторы дипептидил пептидазы 4 (DPP4), миметики инкретина [эксенатид(Баета)], ингибиторы натрий-зависимых котранспортеров глюкозы типа II (SGLT2) [49].

В поиске и создании новых ЛС все чаще находят применение методы расчетной химии и компьютерная химия. Например, в обзоре [50] приведены результаты структурного и лигандного скрининга новых ингибиторов дипептидилпептидазы-4 DPP-4 и SGLT2, которые предоставляют возможность изучить новые механизмы для лечения СД2. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 DPP-4 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера типа 2 SGLT2 являются новейшими пероральными сахароснижающими препаратами, доступными для лечения СД2. Оба фармакологических класса проявляют почти одинаковую сахароснижающую активность. Авторы указывают, что поиск новых мишеней для лечения СД2, а также удешевление и оптимизация синтетических методов для получения новых ЛС является главной целью исследования.

В базах публикаций последних лет приводятся сведения о противодиабетической активности новых производных класса амидоксимов [51–53].

Применение методов вычислительной химии, таких как докинг, при создании новых ЛС для лечения СД1 и СД2 – актуальное направление исследований современных химиков. Например, в исследовании [54] выполнен дизайн и синтез серий соединений, у которых была выявлена высокая активность в отношении рецептора свободных жирных кислот GPR-40. Рецептор GPR40 является потенциальной терапевтической мишенью для лечения диабета и связанных с ним нарушений обмена веществ. При активации рецептора действующими веществами происходит выделение инсулина, нормализуя уровень глюкозы. Агонисты GPR40 стимулируют секрецию инсулина только в присутствии высоких концентраций глюкозы. Основываясь на этом механизме, агонисты GPR40 являются многообещающими новыми средствами, стимулирующими секрецию инсулина, с низким риском гипогликемии.

Соединение-лидер вышеуказанных серий LY2881835 является селективным, сильнодействующим и эффективным агонистом GPR40. Данные исследований демонстрируют, что LY2881835 и соединения на его основе индуцируют GPR40-опосредованную активность *in vitro* и *in vivo* [55, 56].



Рост распространенности диабета во всем мире был наиболее заметен в странах, эндемичных по туберкулезу, и привел к тому, что связь между этими двумя заболеваниями вновь приобретает все большее значение. Сегодня сахарный диабет 2 типа является одним из наиболее распространенных сопутствующих заболеваний и факторов риска у больных туберкулезом, наряду с недоеданием и ВИЧ/СПИДом [32].

В качестве недорогого противодиабетического препарата метформин рекомендуется в качестве терапии первой линии при СД2. В дополнение к его хорошо известной гипогликемической активности, метформин в последнее время привлек большое внимание в качестве потенциального вспомогательного агента для лечения ТБ из-за его способности усиливать аутофагию, которая является иммунным процессом, имеющим решающее значение для контроля ТБ. Также в литературе имеются сведения, что метформин повышает эффективность стандартных противотуберкулезных ЛС при сочетании с ними [57, 58].

Метформин является пероральным противодиабетическим препаратом, который снижает уровень глюкозы в крови за счет ингибирования глюконеогенеза в печени и увеличения поглощения глюкозы скелетными мышцами за счет ингибирования комплекса 1 митохондриальной дыхательной цепи и активации 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы. В настоящее время метформин рекомендуется в качестве терапии первой линии для больных СД2. Также существуют исследования, направленные на изучение противоракового, омолаживающего, противовоспалительного и даже антибиотического действия метформина. Исследование, проведенное в Сингапуре, показало, что метформин может ингибировать рост *Mycobacterium tuberculosis* посредством АМРК-зависимого пути и улучшать патологию легких у инфицированных мышей. Кроме того, метформин может повышать терапевтическую эффективность обычных противотуберкулезных препаратов, таких как изониазид и этамбутол, в исследованиях *in vitro* и на животных. В их анализе на людях в больницах использование метформина было связано с улучшением инфекционного контроля ТБ и тяжестью заболевания. Они также показали снижение вероятности латентной туберкулезной инфекции, связанной с использованием метформина, в небольшой группе из 220 пациентов с диабетом [57, 58].

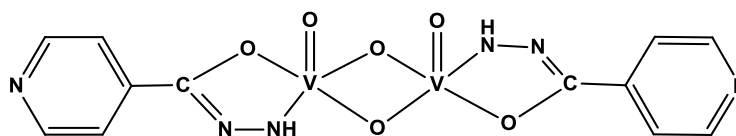
Заболевание СД2 – мультифакторное, поэтому для его лечения используются ЛС, обладающие мультитаргетным действием. Такие противодиабетические средства, как миглитол, гликлазид, метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, проявляют мультитаргетные эффекты. В настоящее время исследования переходят к направленному дизайну мультитаргетных лигандов [59].

По результатам проведенного в Волгоградском государственном медицинском университете компьютерного анализа фокусированной библиотеки из новых 695 соединений со структурами, представленными соединениями различных классов, были отобраны и экспериментально изучены

148 лидеров с анти-СД2 активностью, из которых 115 обнаружили активность в эксперименте, превосходящую активность аминогуанидина [60].

Среди публикаций ученых Казахстана отсутствуют работы, посвященные поиску новых синтетических противодиабетических препаратов. Исследования теоретических основ СД2, вызываемого действием химических комплексобразующих соединений, проводятся в группе Г.Г. Мейрамова, г. Караганда [61].

Выявлено, что при заболевании ТБ, интоксикация продуктами жизнедеятельности микроорганизмов может вызвать патологию островкового аппарата поджелудочной железы, что приводит к снижению чувствительности систем организма к инсулину. Изониазид, рифампицин, этамбутол оказывают негативное влияние на выделение инсулина, что служит причиной инсулиновой недостаточности. На решение данной проблемы нацелены исследования в области синтеза веществ с комплексным антидиабетическим и антимикобактериальным действием, одним из которых является комплекс оксованадия (IV) с ГИНК (изониазидом) (1.4).



1.4

Его LD₁₀₀ составляет 136 мг/кг. Выполнена оценка противотуберкулезная активность указанного комплекса на клиническом штамме *M. tb*, вакцинном штамме БЦЖ и музейном штамме *M. bovis*-8. МИК сопоставима с таковой у изониазида. В то же время исследован гипогликемический эффект комплекса, эффективная доза составляет 150 мг/кг; тестирование на крысах показало, что курсовое введение указанного комплекса приводит к снижению гипергликемии на 37,4% (p<0,001) [62].

Другой проблемой одновременного лечения ТБ и СД заключается во взаимодействии между ЛС, которые применяются для их лечения, что приводит к снижению эффективности препаратов обеих групп и, соответственно, курсов лечения [63, 64].

Частой практикой экономии времени и расходов на поиск и разработку новых препаратов происходит репозиционирование уже изученных лекарственных средств, в отношении которых известна токсикология и фармакология. В обзорной статье [65] показано 83 примера препаратов, для которых было изменено их изначальное назначение. Однако нами не обнаружено примеров изменения назначения ранее известных противодиабетических ЛС до противотуберкулезных или наоборот.

Подход «одна мишень – одно лекарство», применявшийся в медицине прошлых лет, в настоящее время признается устаревшим, так как при наличии у одного пациента нескольких заболеваний необходима комбинация препаратов, приводящая к нежелательным эффектам. Все больше исследований проводится в области поиска мультитагетных ЛС, которые способны взаимодействовать с

несколькими мишенями одновременно. В результате такие многофункциональные ЛС снижают риск нежелательных взаимодействий между препаратами, приводят к более благоприятному лекарственному режиму, фармакокинетический профиль таких ЛС более предсказуем.

В литературе приводится пример разработки многофункциональных лекарств, оказывающих эффект на нейродегенеративные, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, метаболические и воспалительные заболевания с выраженным действием на область атеросклероза [66].

Синтетическим аналогом этамбутола, находящимся на клинических испытаниях, является недавно разработанный препарат SQ-109 [67]. Q-109 вызывает накопление мономиколата трегалозы, предшественника димиколата трегалозы, препятствуя сбору миколовых кислот в ядре клеточной стенки бактерий, что обуславливает его антибактериальное, противогрибковое действие и предотвращение развития лекарственной устойчивости.

Авторами были синтезированы и исследованы на ЛЧ и МЛУ штаммах *M. tb* новые производные β-аминопропиоамидоксимов, которые показали высокую эффективность и отсутствие токсичности. Исследование полученных нами соединений на противодиабетическую активность выявил соединения, значительно понижающие уровень глюкозы в сравнении с контролем и эталонами [68, 69].

Анализ литературы показывает, что обсуждаемых областях здравоохранения наблюдается острая необходимость в инновационном подходе к решению проблем лечения туберкулеза и диабета. В среде ученых возрастает интерес к разработке мультитаргетных средств, имеющих бифункциональные эффекты, поражающих микобактерии *M. tb* и воздействующие на рецепторы, ответственные за уровень гликемии.

Выявление актуальных многофункциональных биологических активностей – противотуберкулезных и противодиабетических – у исследуемых соединений является этапом в разработке новых лекарственных средств с уменьшенным риском лекарственных взаимодействий, оптимальными свойствами в отношении лекарственного режима, более предсказуемым фармакокинетическим профилем.

Ожидаемый социальный и экономический эффекты от внедрения в медицинскую практику новых, эффективных препаратов связаны со снижением бремени двух хронических заболеваний и с тем, что их лечение является длительным процессом, который должен проводиться все более эффективными, менее токсичными и более экономически доступными лекарственными средствами.

1.3 Перегруппировка Боултона-Катрицкого – новое направление исследования устойчивости 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов

Данные по химии 1,2,4-оксадиазолов широко представлены в научных источниках. Исследованы методы получения и биологическая активность амидоксимов и 1,2,4-оксадиазолов [70, 71]. В обзорных работах не найдены

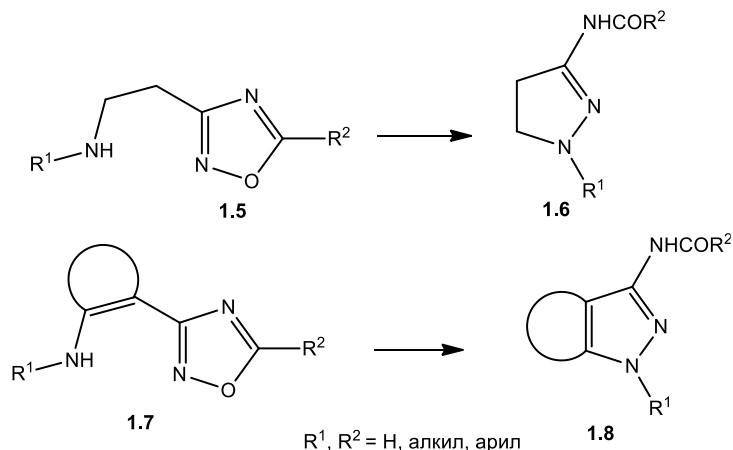
сведения о превращениях 1,2,4-оксадиазолов, так как утверждалось о достаточной химической стойкости этих соединений.

За последние годы возрастает количество научных публикаций, посвященных исследованию химической устойчивости 1,2,4-оксадиазолов с применением современных методов их идентификации и установлению строения продуктов их перегруппировки спектральные, РСА, расчетные методы квантовой химии.

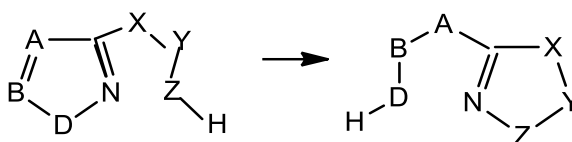
Особый интерес представляет одно из направлений взаимопревращений гетероциклов – перегруппировка Боултона-Катрицкого и его механистические аспекты при осуществлении перестроек скелета замещенных 1,2,4-оксадиазолов. В этом типе перегруппировки боковая цепь состоит из гетероаллильного фрагмента, конъюгированного с гетероциклическим кольцом, содержащим легко разрываемую связь. По этой причине перегруппировка Б-К очень распространена среди азолов, содержащих связь О-Н, таких как изоксазолы, 1,2,4-оксадиазолы, 1,2,5-оксадиазолы (фуразаны) и 1,2,5-оксадиазол-N- оксиды (фуроксаны) и включает расщепление сильно поляризованной связи О-Н.

Оказалось, что при катализе кислотами и основаниями изучаемые авторами 3-(β-амино)этил-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолы способны претерпевать разновидность перегруппировки Боултона-Катрицкого с образованием спиропиразолиниевых соединений.

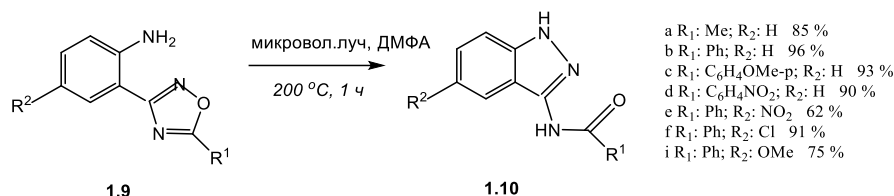
Известно, что замещенные 1,2,4-оксадиазолы (1.5) и (1.7) в диметилформамине при 150°C или при 240°C в отсутствие растворителя подвергаются перегруппировке Б-К, которая приводит к пиразолинам (1.6) и пиразолам (1.8) [72]:



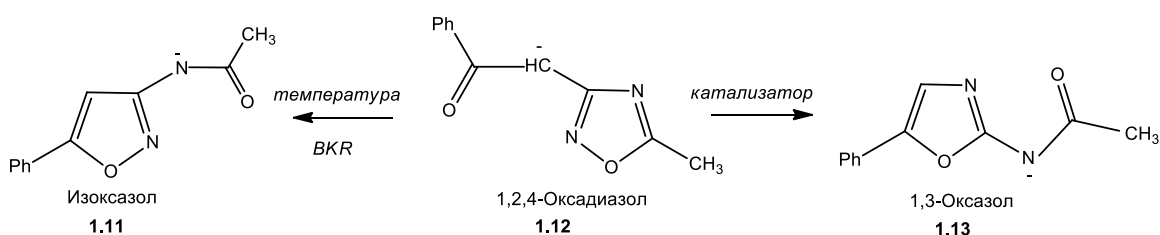
Указанные процессы рассматриваются в контексте моноядерной гетероциклической перегруппировки Б-К, которую можно описать схемой $ABD \rightarrow XYZ$ при нагревании [73]:



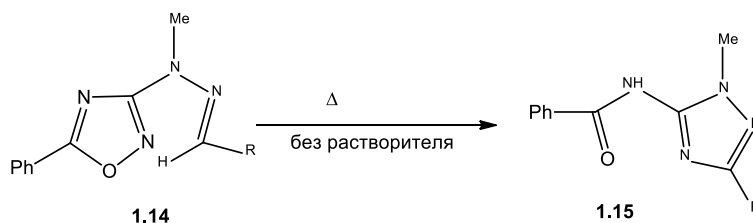
Установлено влияние электронных свойств ароматических заместителей на перегруппировку Боултона-Катрицкого 3-(2-аминоарил)-1,2,4-оксадиазолов, которые являются такими же значимыми, как и термические условия. Для избежания влияния термических факторов авторы при получении перегруппированных продуктов использовали микроволновые условия синтеза целевых 3-(ациламино)-1H-индазолов [74]:



Исследование катализируемой перестройки 3-ациламино-1,2,4-оксадиазолов свидетельствует о наличии нового пути реакции, который конкурирует с перегруппировкой Боултона-Катрицкого (ВКР). Новая реакция состоит в перегруппировке боковой цепи, которая происходит при более высокой температуре, чем ВКР и необратимо приводит к соответствующим 2-ациламино-1,3-оксазолам [75]:



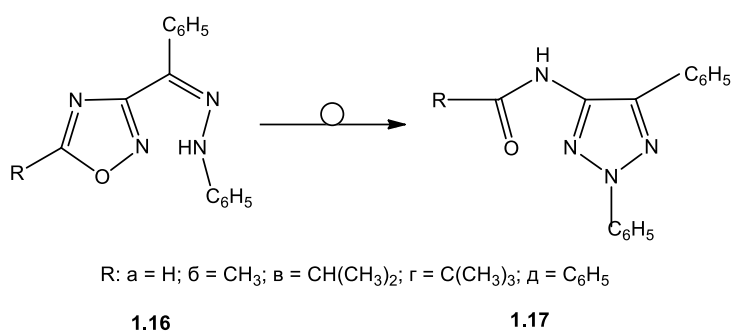
Было сообщено о термической перегруппировке N-1,2,4-оксадиазолил-3-ил-гидразонов в производные 1,2,4-триазолов. Это представляет собой первый пример трехатомной перегруппировки боковой цепи, вовлекающей последовательность атомов NNC, присоединенную к атому C(3) оксадиазола. Реакции проходили в условиях, свободных от растворителей, и давали конечные продукты в количествах от хороших до высоких [76]:



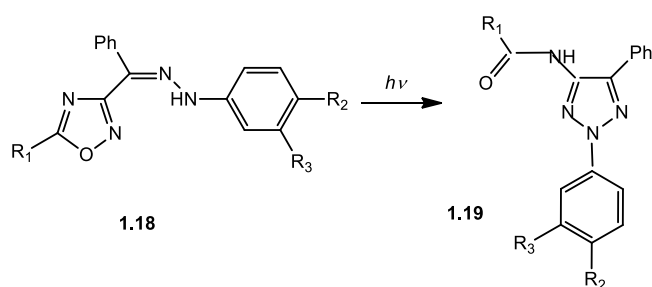
Было проведено совместное кинетическое и теоретическое исследование моноциклической перестройки гетероциклов. Изучено взаимопревращение Z-изомера гидразона 3-бензоил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола в соответствующий триазол в среде диоксан/вода в диапазоне pH 5,55÷13,9. Некатализируемая область была рассмотрена на уровне DFT с использованием модели системы, образованной Z-гидразоном 3-формил-1,2,4-оксадиазола и одной или двух

молекулы воды. Воздействие растворителя смоделировано при использовании модели сплошной среды (COSMO). Кинетические данные свидетельствуют о согласованном процессе, в котором величина активационного барьера определяется взаимодействием двух противоположных факторов: нуклеофильности атома азота и кислотности присоединенных протонов.

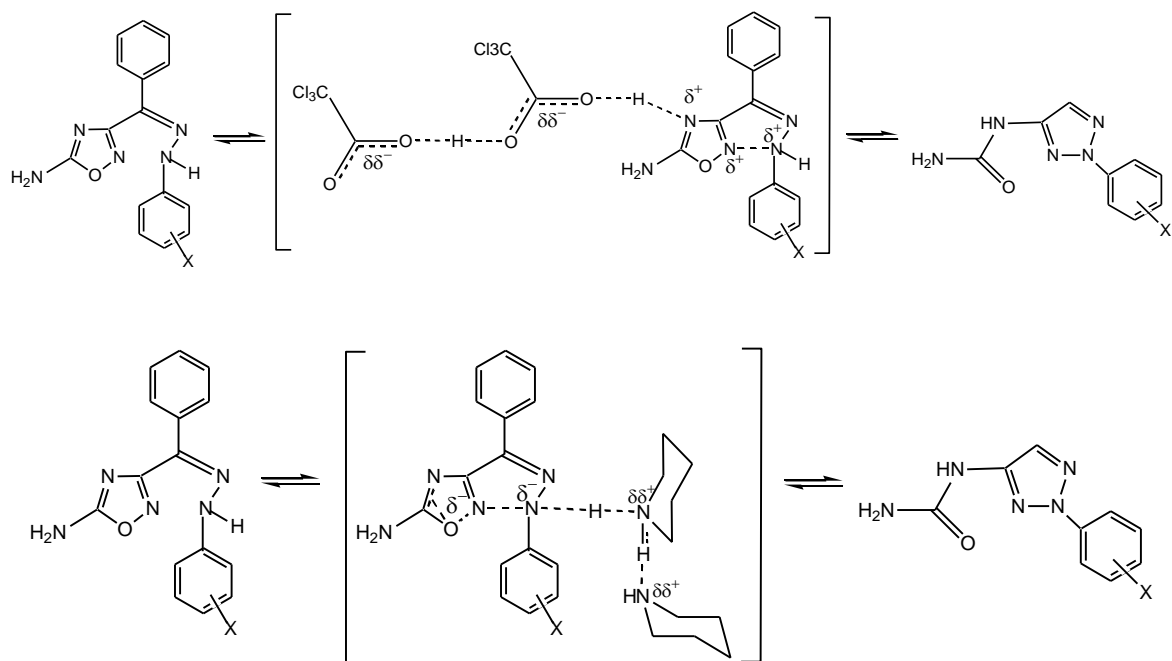
Расчеты указывают на существование двух путей многоступенчатой реакции, когда учитывается природа растворителя. Предпочтительным путем, вовлекающим две молекулы воды, становится согласованный асинхронный путь, где нуклеофильная атака и перенос протонов происходит не одновременно, но на одном и том же кинетическом шаге (1.16) и (1.17) [77]:



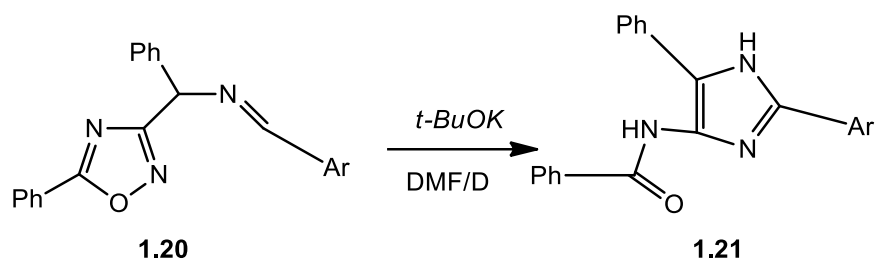
На примере арилгидразонов 3-бензоил-5-Х-1,2,4-оксадиазолов изучена фотохимическая разновидность перегруппировки Боултона-Катрицкого. На ход перестройки 1,2,4-оксадиазолов (1.18) было рассмотрено влияние эффектов нескольких модификаций структуры субстратов (Е и/или Z структур арилгидразонов), природа заместителей в группе арил гидразонов и природа заместителей R₁ при С-5, 1,2,4-оксадиазольного кольца (1.19) [78].



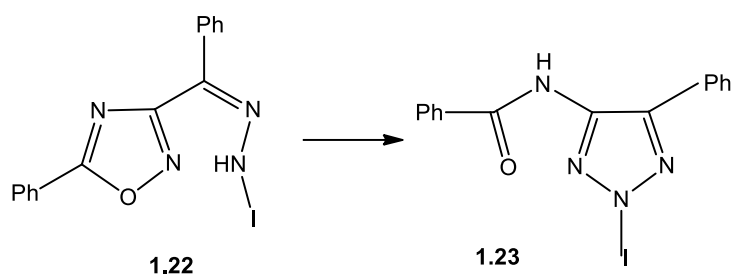
В толуоле в присутствии трихлоруксусной кислоты или пиперидина при 40°С были определены скорости перегруппировки одиннадцати (Z)-арилгидразонов 5-амино-3-бензоил-1,2,4-оксадиазолов в соответствующие 2-арил-5-фенил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)мочевины. Результаты коррелировали с эффектами арильных заместителей при использовании корреляций Гаммета и/или корреляций Ингольда/Юкава-Цуно. Сделан вывод о различии химической реакционной способности изучаемых соединений в протонных полярных (или диполярных апротонных) и аполярных растворителях [79]:



Сообщено о новой вариации перегруппировки Боултона-Катрицкого, включающей боковую цепь CNC. В присутствии сильных оснований имины, образованные конденсацией 3-бензоил-1,2,4-оксадиазола с бензиламином (1.20), претерпевают перегруппировку Боултона-Катрицкого с образованием 4(5)-ациламиноимидазолов (1.21) [80]:

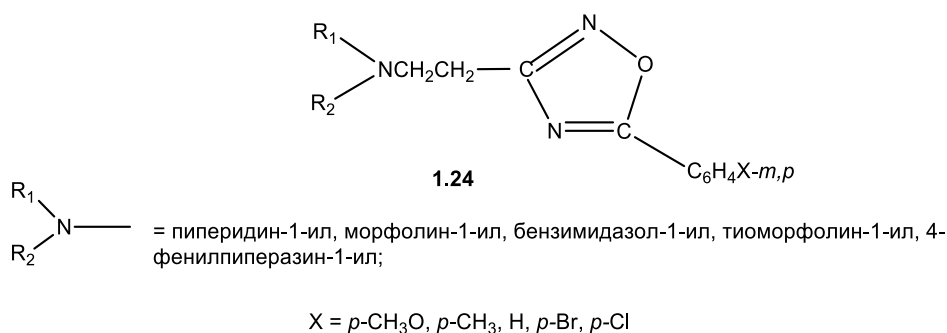


Для изучения мооядерных перегруппировок гетероциклов разработаны (Z)-гидразоны 3-бензоил-5-фенил-1,2,4-оксадиазолов, содержащие в боковой цепи гидразона сильные электроотрицательные заместители. Кинетическое поведение гидразонов было изучено в растворе диоксан-вода в большой области pH (4.0÷14.5). Было доказано, что перегруппировка происходит только при катализе основаниями [81]:



I: H (a); C₆H₅ (б); C₆H₃ (o, p-NO₂)₂ (в); CONH₂ (г); CONHC₆H₅ (д); COCH₃ (е)

Нами синтезированы ряды 3-(β-амино)этил-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолов, которые представляют собой устойчивые соединения в процессе выделения, очистки, физико-химического и спектрального анализа, а также при хранении [82–85]:



Для 3-(β-бензимидазол-1-ил)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола выполнено рентгеноструктурный анализ строения, пример приведен на рис. 1.1 [86]:

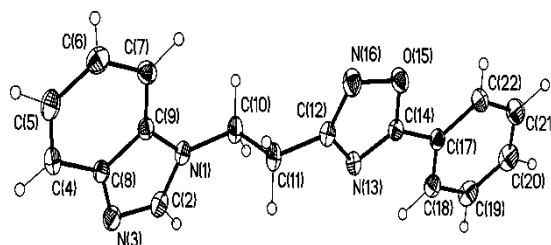
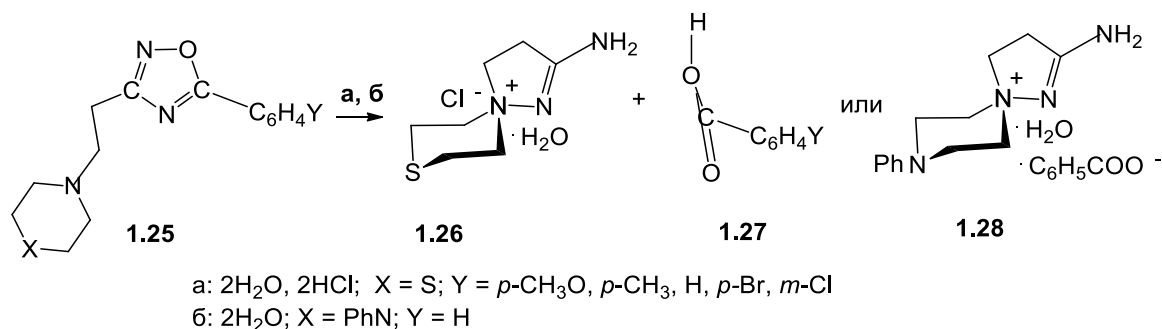


Рисунок 1.1 – Рентгеноструктурный анализ 3-(β-бензимидазол-1-ил)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола

При катализе кислотами и основаниями изучаемые нами 3-(β-амино)этил-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолы, имеющие, в отличие от структур 1,2,4-оксадиазолов описанных в примерах [72–86], в β-положении к положению 3 третичные аминогруппы, способны перегруппировываться в спиропиразолиновые соединения. Их образование можно рассматривать как разновидность перегруппировки Боултона-Катрицкого, приводящей не к соединениям с плоской структурой, а к спироструктурам.

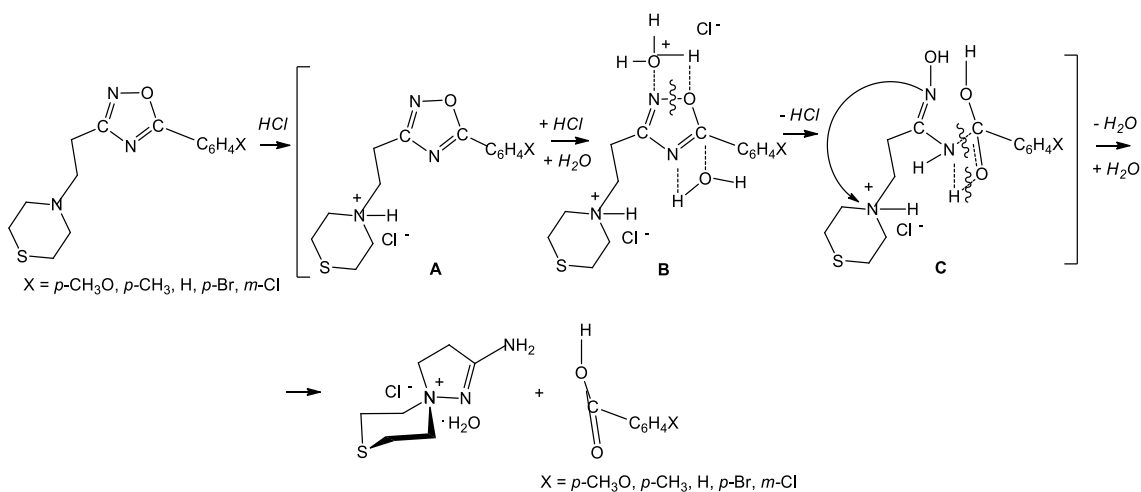
Так, при попытке получения гидрохлоридов 3-[β-(тиоморфолино)этил]-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолов установлены ранее не исследованные результаты: сразу после добавления хлористого водорода к растворам 1,2,4-

оксадиазолов получен осадок гидрата хлорида 2-амино-1-аза-7-тиаспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммоний, который мало растворим в EtOH; соответствующие замещенные бензойные кислоты выделяют упариванием растворителя [87]. Еще один пример аналогичной перегруппировки обнаружен при перекристаллизации 3-[β-(4-фенилпиперазин-1-ил)этил]-5-фенил-1,2,4-оксадиазола из системы растворителей *i*-PrOH – вода, 1:1; исходный 1,2,4-оксадиазол образует моногидрат бензоата 2-амино-1-аза-7-фениламиноспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония в результате внутримолекулярной перегруппировки [88].



В случае кислотного гидролиза 3-[β-(тиоморфолино)этил]-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолов образование перегруппированного спиросоединения можно представить как ряд стадий кислотного гидролиза и внутримолекулярной гетероциклизации через промежуточные продукты (А–С) в процессе взаимодействия оснований 1,2,4-оксадиазолов с HCl.

Очевидно, решающим является образование аммониевого соединения А и продукта гидролиза В при воздействии хлорокислота на атом азота N(2) и кислорода молекулы воды на атом углерода С(5) 1,2,4-оксадиазольного цикла.



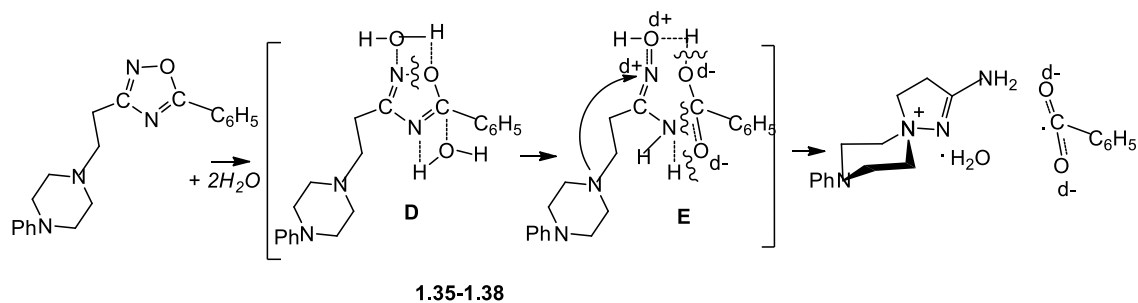
1.29-1.34

Стабилизация положительного заряда на аммонийном атоме азота тиоморфолинового цикла неподделенной электронной парой оксимного атома

азота и отщепление молекулы воды в **C** завершает гетероциклизацию с образованием спиросоединения.

Перестройка N-фенилпиперазинового оксадиазола происходит с участием двух молекул воды и отщеплением аниона бензойной кислоты через переходные состояния (**D**, **E**).

Стехиометрически процесс гидролиза можно описать включением двух атомов Н во фрагмент 2-амино-1-аза-7-фениламиноспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония и одного атома О в бензоат-анион, а также удержанием гидратной молекулы воды в кристалле перегруппированного продукта:



В кристаллическом виде тиоспиропроизводное существует в виде кристаллографически независимых катионов, через анионы хлора и молекулы воды связанные между собой межмолекулярными водородными связями (рис. 1.2), а N-фенилпиперазиновое производное с системой межмолекулярных взаимодействий донорно-акцепторного характера в кристаллографически независимой части ячейки имеют по две молекулы спиросоединений, бензоат анионов и воды (рис. 1.3).

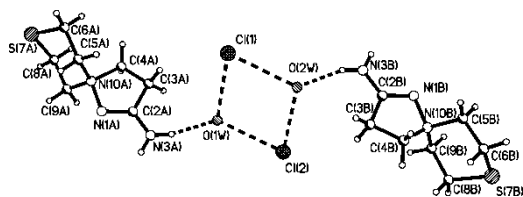


Рисунок 1.2 – Молекулярное строение гидрата 2-амино-1-аза-7-тиазаспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммоний хлорида

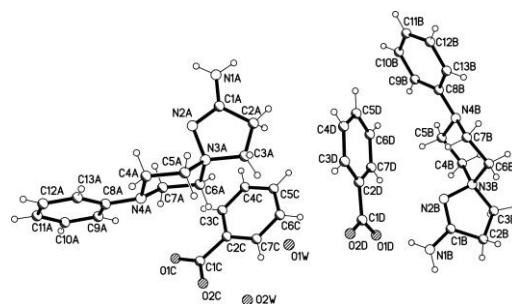


Рисунок 1.3 – Молекулярное строение гидрата бензоата моногидрата 2-амино-1-аза-7-фениламиноспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония

Таким образом, обзор последних литературных данных указывает на то, что 3,5-замещенные 1,2,4-оксадиазолы в определенных условиях являются лабильными системами. Коллективы, занимающиеся химией 1,2,4-оксадиазолов, проводят исследования, направленные на установление границ химической устойчивости различных групп этих соединений.

2 РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Амидоксимы являются привлекательным классом соединений с точки зрения их амбидентной реакционной способности с возможностью проведения реакций по атомам азота иминной групп и по оксимному атому кислорода. В результате могут быть получены разнообразные гетероциклические и линейные производные, содержащие фармакофорные группы, обладающие широким спектром биологической активности: противотуберкулезной, антимицробной, противовирусной, инсектицидной, фунгицидной, гербицидной, антидепрессантной, антигистаминной, противовоспалительной, местноанестезирующей, жаропонижающей и др. Ряд амидоксимов уже используется в качестве лекарственных средств или находится на разных стадиях внедрения в медицинскую практику [89]. В ряду новых производных β -аминопропиоамидоксимов выявлены малотоксичные соединения, обладающие высокой противотуберкулезной активностью на чувствительных и многолекарственноустойчивых штаммах *M. tuberculosis*. Противодиабетическая активность обнаружена у ряда производных амидоксимов, которые стали основой для разработки и синтеза многофункциональных ЛС с комплексным действием. Разработка лекарств с комплексным противодиабетическим и противотуберкулезным действием привело бы к уменьшению лекарственной нагрузки при терапии этих тяжелых распространенных заболеваний.

Гетероциклические соединения имеют важное значение в органической химии, в медицине, физике, агрохимии, материаловедении и других областях естественных и технических наук. Благодаря постоянному интересу к изучению механизмов циклизации и полезности 1,2,4-оксадиазолов в фармацевтической промышленности их синтезу в последнее время уделяется значительное внимание. 1,2,4-оксадиазольное кольцо не только легко превращается в различные соединения, но и само вызывает интерес из-за своей распространенности в различных биологически активных соединениях. Теоретическая и практическая значимость разработки синтетических методов получения и превращений 3,5-замещенных 1,2,4-оксадиазолов и широкий спектр их биологической активности определяет актуальность настоящей работы.

В качестве примера ведется исследования в лаборатории химии лекарственных синтетических и природных веществ ИХН имени А.Б. Бектурова МОН РК, свидетельствующие о перспективности исследований в ряду β -аминопропиоамидоксимов, которое привело к выявлению соединений с высокой противотуберкулезной, противодиабетической активностью. В ходе поиска новых эффективных препаратов получены новые научные данные, позволяющие сделать определенные выводы о взаимосвязи тонкой химической структуры соединений с реакционной способностью, спектральными свойствами и биологической активностью.

Основными целевыми продуктами являются технологичные гидрохлориды и основания О-ароил- β -аминопропиоамидоксимов и 5-замещенный фенил-3[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы. Они

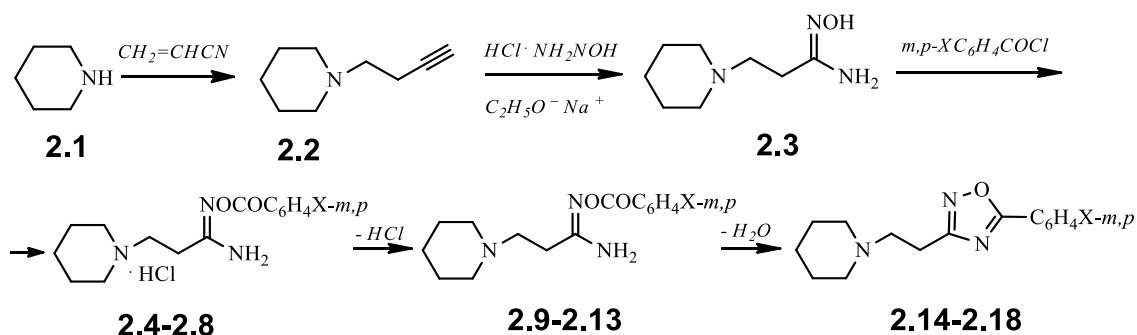
показали высокую противотуберкулезную и противодиабетическую активность. Также полученные 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины и их фармакологически приемлемые соли – оксалаты и цитраты показали хорошие противотуберкулезные и противодиабетические свойства.

2.1 Кислотный гидролиз 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при воздействии эфирного раствора HCl и кипячения в воде

С целью установления границ химической стабильности 3,5-дизамещенных-1,2,4-оксадиазолов была проведена проверка общности перегруппировки Боултона-Катрицкого на примере 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при: (а) их выдерживании в воде при комнатной температуре в течение трех месяцев; (б) выдерживании в ДМФА с эквивалентным количеством воды при комнатной температуре; (в) кипячении и выдерживании в *i*-PrOH (перекристаллизация) в течение длительного времени для получения монокристаллов; (г) при действии на спиртовой раствор 1,2,4-оксадиазолов эфирного раствора HCl [90].

Синтез β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) с выходом 63% выполнен с использованием метода «one-pot». Он включает образование промежуточного продукта – β-(пиперидин-1-ил)пропионитрила при взаимодействии пиперидина и акрилонитрила в абсолютном EtOH при к.т. с последующим добавлением эквивалентных количеств гидрохлорида гидроксилamina и C₂H₅ONa [91].

В качестве исходных соединений при ацилировании β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) хлорангидридами замещенных бензойных кислот получены гидрохлориды (2.4–2.8); основания O-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксимов (2.9–2.13) выделены как нерастворимые в воде осадки при обработке гидрохлоридов O-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксимов (2.4–2.8) водным раствором поташа (таблица 1) [92].



X = *p*-CH₃O (2.4, 2.9, 2.14); *p*-CH₃ (2.5, 2.10, 2.15); H (2.6, 2.11, 2.16); *p*-Br (2.7, 2.12, 2.17); *m*-Cl (2.8, 2.13, 2.18)

5-Замещенный фенил-3-(β-пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолы (2.14–2.16) получены при нагревании оснований О-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксимов (2.9–2.13) в ДМФА при 70°C в течение нескольких часов, упаривании растворителя в вакууме масляного насоса и обработки остатка ацетоном [93].

При ароилировании амидоксима (2.3) можно было бы ожидать протекания реакции ацилирования по оксимному атому азота. Однако решающим при протекании ацилирования β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (1) по атому кислорода является не величина электронной плотности на нуклеофильном центре, а его стерическая доступность.

В ИК-спектрах гидрохлоридов и оснований (2.4–2.13) (таблица 2) в области 1712–1744 см⁻¹ имеется характеристичная полоса валентных колебаний сложноэфирного карбонила С(=О)–О, широкие характеристичные полосы имеются у гидрохлоридов О-ароил-β-пиперидинопропиоамидоксимов для аммонийно связанного азота ν_{N-H}^+ при 2300–2900 см⁻¹, в области 1564–1638 см⁻¹ присутствуют полосы поглощения валентных колебаний С=С двойных связей сильной интенсивности. Остальные характеристичные полосы валентных и деформационных колебаний, приведенные в таблице 2 ($\nu_{C=N}$, δ_{N-H} , δ_{N-H}^+ , $\nu_{C=N}$, ν_{N-H} , ν_{C-O}), соответствуют принятой структуре.

Получение 5-замещенный фенил-3-(β-пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов в ходе дегидратации О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов при нагревании до 70°C в присутствии прокаленных молекулярных сит 4Å приведено в [92] – [Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Жумадильдаева И.С. О-Бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимы и их дегидратация до 3-(β-пиперидино)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазолов // Изв. АН. Сер. хим., 2002, № 11, С. 1945–1949.] В цитируемой статье 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы были охарактеризованы на основе физико-химических данных, ИК-спектров и спектров ЯМР ¹³С, записанных в MeOH и CHCl₃; в то время отсутствовала возможность получения спектров ЯМР ¹H. Кроме того, температуры плавления 1,2,4-оксадиазолов (83–114 °С), полученные другим экспериментатором, отличались от температур плавления (208–232 °С) соединений (2.14–2.18), полученных авторами настоящей работы. Как одно из вероятных объяснений этого факта, можно принять наличие полиморфизма кристаллических образцов 5-замещенный фенил-3-(β-пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18). Процесс перегруппировки 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) до замещенных бензоатов спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19–2.23) идет значительно быстрее для акцепторных заместителей в фенильном кольце [94].

Таблица 1 – Физико-химические свойства гидрохлоридов и оснований O-ароил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.4–2.13)

| Соед. | X | Выход, % | Т. пл., °С | Найдено, % Вычислено, % | | | | Формула |
|-------|-----------------------------|----------|------------|----------------------------|---------------------|-------------------------|-----------------------|---|
| | | | | C | H | Cl(Br) | N | |
| 2.4 | <i>p</i> -CH ₃ O | 95 | 152 | <u>55,70</u> 55,22 | <u>7,41</u> 7,08 | <u>10,97</u> 10,37 | <u>12,82</u> 12,29 | C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₃ |
| 2.5 | <i>p</i> -CH ₃ | 94 | 160 | <u>59,03</u> 58,98 | <u>7,45</u> 7,42 | <u>11,50</u> 10,88 | <u>12,80</u> 12,89 | C ₁₆ H ₂₄ ClN ₃ O ₂ |
| 2.6 | H | 98 | 136 | <u>57,92</u> 57,78 | <u>7,48</u> 7,11 | <u>11,53</u> 11,37 | <u>13,49</u> 13,48 | C ₁₅ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ |
| 2.7 | <i>p</i> -Br | 77 | 162 | <u>45,80</u> 46,11 | <u>5,76</u> 5,42 | 9,08(20,50) 9,07(20,45) | <u>11,09</u> 10,78 | C ₁₅ H ₂₁ BrClN ₃ O ₂ |
| 2.8 | <i>m</i> -Cl | 85 | 164 | <u>51,83</u> 52,03 | <u>6,35</u> 6,11 | <u>20,50</u> 20,48 | <u>12,03</u> 12,14 | C ₁₅ H ₂₁ Cl ₂ N ₃ O ₂ |
| 2.9 | <i>p</i> -CH ₃ O | 77,4 | 70 | <u>62,87</u> 62,93 | <u>7,50</u> 7,59 | - | <u>13,62</u> 13,76 | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ |
| 2.10 | <i>p</i> -CH ₃ | 93 | 210 | <u>65,80</u> 65,43 | <u>7,63</u> 7,68 | - | <u>14,89</u> 15,26 | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ |
| 2.11 | H | 93 | 60 | <u>65,52</u> 65,42 | <u>7,49</u> 7,69 | - | <u>15,11</u> 15,27 | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ |
| 2.12 | <i>p</i> -Br | 84 | 72 | <u>50,64</u> 50,86 | <u>5,72</u> 5,69 | (22,43) (22,56) | <u>11,75</u> 11,86 | C ₁₅ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ |
| 2.13 | <i>m</i> -Cl | 86 | 62 | <u>58,23</u> 58,16 | <u>6,47</u> 6,51 | <u>11,39</u> 11,44 | <u>13,68</u> 13,56 | C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ |

Таблица 2 – ИК спектры гидрохлоридов и оснований О-ароил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.4–2.13), ν , cm^{-1}

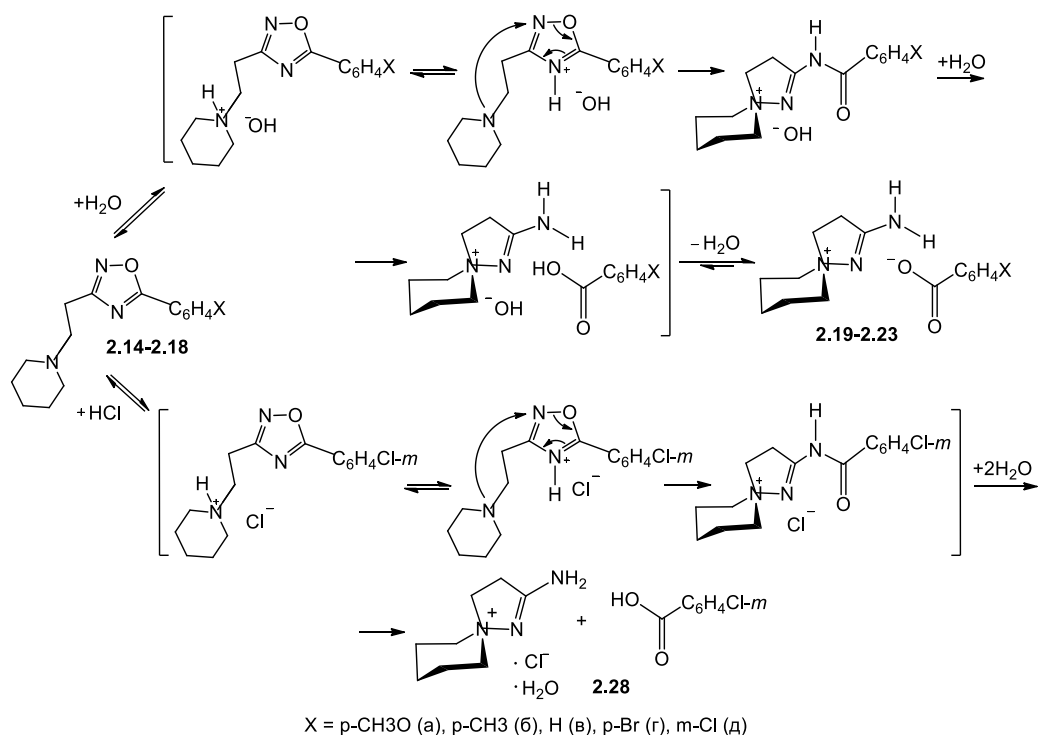
| № соед. | X | $\nu(\text{C}=\text{O})$ | $\nu(\text{C}=\text{N}),$ $\delta(\text{N}-\text{H}_2)$ | $\nu(\text{C}=\text{C})$ | $\nu(\text{C}-\text{O})$ | $\nu(\text{N}-\text{O})$ | $\nu[\text{N}(+)-\text{H}]$ | ν (связанный, симметрич., асим.) |
|------------|-----------------------------|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|---|
| 2.4 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1720 | 1641 | 1605 | 1258 | 1086 | 2550–2946 | 3288, 3422 |
| 2.5 | <i>p</i> -CH ₃ | 1728 | 1640 | 1614 | 1265 | 1092 | 2600–2940 | 3202, 3321, 3387 |
| 2.6 | H | 1727 | 1636 | 1636 | 1264 | 1093 | 2535–2930 | 3202, 3376 |
| 2.7 | <i>p</i> -Br | 1733 | 1636 | 1617 | 1259 | 1097 | 2550–2931 | 3201, 3312, 3382 |
| 2.8 | <i>m</i> -Cl | 1734 | 1637 | 1637 | 1250 | 1120 | 2537–2934 | 3198, 3229, 3394 |
| 2.9 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1724 | 1638 | 1590 | 1265 | 1095 | – | 3200, 3328, 3394 |
| 2.10 | <i>p</i> -CH ₃ | 1735 | 1632 | 1632 | 1266 | 1090 | – | 3118, 3374, 3497 |
| 2.11 | H | 1732 | 1633 | 1632 | 1268 | 1099 | – | 3095, 3364, 3494 |
| 2.12 | <i>p</i> -Br | 1731 | 1637 | 1606 | 1263 | 1094 | – | 3127, 3370, 3500 |
| 2.13 | <i>m</i> -Cl | 1735 | 1631 | 1631 | 1253 | 1112 | – | 3268, 3384, 3491 |

Таблица 3 – Спектры ПМР спектры гидрохлоридов и оснований О-ароил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.4–2.13)

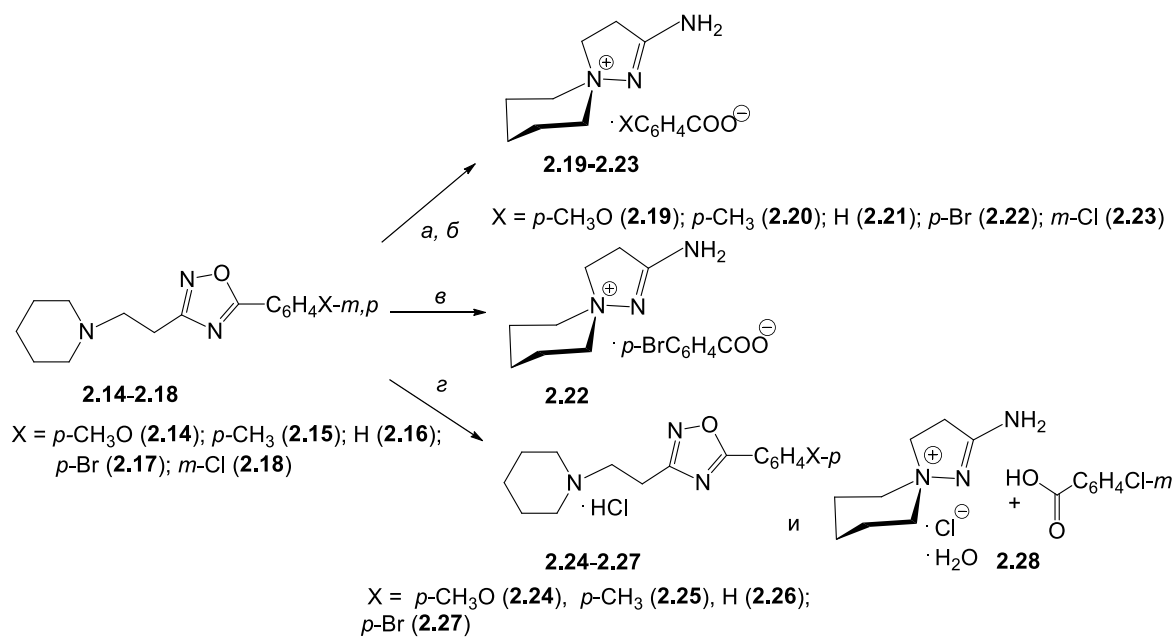
| № соед. | X | Химические сдвиги, δ, м.д. (J, Гц) | | | | | |
|---------|-----------------------------|---|---|-------------------|-------------------|----------------------------|--|
| | | -N(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₃ | -N(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₃ - | α-CH ₂ | β-CH ₂ | NH ₂ ; [N(+)-H] | C ₆ H ₄ X |
| 2.4 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1,52 м; 1,79 м | 3,09 м (2H) и 3,28 м (2H) | 2,71 т (7,0) | 3,16 т (7,0) | 6,80; [10,52] | 3,84 (<i>p</i> -CH ₃ O); 7,02 д и 8,07 д (8,7) |
| 2.5 | <i>p</i> -CH ₃ | 1,39 м; 1,69 м; 1,78 м | 2,91 м (2H) и 3,44 м (2H) | 2,74 т (7,0) | 3,30 т (7,0) | 6,84; [10,67] | 2,37 (<i>p</i> -CH ₃); 7,30 д и 8,01 д (8,0) |
| 2.6 | H | 1,39 м; 1,68 м; 1,79 м | 2,91 м (2H) и 3,44 м (2H) | 2,74 т (7,0) | 3,31 т (7,0) | 6,87; [10,66] | 7,49–8,13 м |
| 2.7 | <i>p</i> -Br | 1,39 м; 1,68 м; 1,78 м | 2,91 м (2H) и 3,44 м (2H) | 2,74 т (7,0) | 3,30 т (7,0) | 6,85; [10,65] | 7,31 д и 8,01 д (8,0) |
| 2.8 | <i>m</i> -Cl | 1,40 м; 1,70 м; 1,80 м | 2,92 м (2H) и 3,46 м (2H) | 2,74 т (7,0) | 3,31 т (7,0) | 6,97; [10,53] | 7,56–7,19 м |
| 2.9 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1,38 м (2H); 1,50 м (4H) | 2,37 м (4H) | 2,25 т (7,0) | 2,53 т (7,0) | 6,55 (2H) | 3,83 (<i>p</i> -CH ₃ O); 7,00 д и 8,05 д (8,7) |
| 2.10 | <i>p</i> -CH ₃ | 1,38 м (2H); 1,49 м (4H) | 2,50 м | 2,26 т (7,0) | 2,57 т (7,0) | 6,54 (2H) | 2,38 (<i>p</i> -CH ₃); 7,30 д и 8,00 д (8,0) |
| 2.11 | H | 1,40 м (2H); 1,49 м (4H) | 2,37 м (4H) | 2,27 т (7,0) | 2,55 т (7,0) | 6,58 (2H) | 7,50–8,10 м |
| 2.12 | <i>p</i> -Br | 1,37 м (2H); 1,49 м (4H) | 2,37 м (4H) | 2,26 т (7,0) | 2,55 т (7,0) | 6,64 (2H) | 7,71 д и 8,04 д (8,0) |
| 2.13 | <i>m</i> -Cl | 1,38 м (2H); 1,49 м (4H) | 2,38 м (4H) | 2,27 т (7,0) | 2,55 т (7,0) | 6,70 (2H) | 7,29–7,19 м |

Таблица 4 – Спектры ЯМР¹³ О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.4–2.13) в ДМСО-d₆

| № соед. | X | Химический сдвиг, δ м.д. (I, Гц) | | | | | | |
|---------|-----------------------------|----------------------------------|-------|-------------------|-------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| | | C=O | C=N | α-CH ₂ | β-CH ₂ | N(CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₃ | C _{ар} |
| 2.4 | <i>p</i> -CH ₃ O | 163,6 | 163,5 | 25,8 | 53,3 | 52,5 | 21,9; 22,9; 23,0 | 56,0 (<i>p</i> -CH ₃ O); 114,3; 122,0; 132,0; 156,6 |
| 2.5 | <i>p</i> -CH ₃ | 163,9 | 156,8 | 25,9 | 53,2 | 53,0 | 21,6; 22,8; 23,0 | 22,9(<i>p</i> -CH ₃); 127,0; 129,6; 130,0; 143,8 |
| 2.6 | H | 163,9 | 156,8 | 25,9 | 53,2 | 52,5 | 21,6; 22,9 | 129,0; 129,8; 129,9; 133,5 |
| 2.7 | <i>p</i> -Br | 163,9 | 156,6 | 25,9 | 53,2 | 52,4 | 21,7; 22,8 | 128,6; 129,4; 131,0; 131,8; 133,4; 133,9 |
| 2.8 | <i>m</i> -Cl | 162,8 | 156,9 | 25,9 | 53,1 | 52,5 | 21,8; 22,9 | 127,1; 129,0; 129,9; 143,8 |
| 2.9 | <i>p</i> -CH ₃ O | 163,6 | 163,3 | 28,5 | 55,5 | 55,9 | 24,5; 26,1 | 54,2 (<i>p</i> -CH ₃ O); 114,2; 122,4; 131,9; 158,8 |
| 2.10 | <i>p</i> -CH ₃ | 163,9 | 158,9 | 28,4 | 56,4 | 54,1 | 22,2; 23,4 | 26,1 (<i>p</i> -CH ₃); 127,5; 129,5; 129,8; 143,5 |
| 2.11 | H | 163,9 | 159,1 | 28,4 | 55,6 | 54,1 | 24,5; 26,1 | 128,1; 128,9; 129,2; 132,4 |
| 2.12 | <i>p</i> -Br | 163,2 | 159,2 | 28,4 | 56,4 | 54,1 | 24,5; 26,1 | 128,1; 128,9; 129,3; 132,4 |
| 2.13 | <i>m</i> -Cl | 162,8 | 159,3 | 28,4 | 56,4 | 54,1 | 24,5; 26,0 | 128,5; 129,4; 130,9; 133,2; 133,9; 159,3 |



Так, при контроле процесса гидролиза с помощью ТСХ в условиях (а) время перехода соединений (2.14, 2.15) до соединений (2.19, 2.20) составляет две недели, а соединений (2.17, 2.18) до соединений (2.22, 2.23) – одну неделю; тогда как в условиях нагревания 1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) в ДМФА с водой при 60°C перегруппировка соединений (2.14, 2.15, 2.16) в соединения (2.19, 2.20, 2.21) происходит за 6 ч, а соединений (2.17, 2.18) в соединения (2.22, 2.23) – за 4 ч (таблица 5).



а: в воде комн.темп.; б: в ДМФА с водой в комн.темп.;
в: перекрист. в изопропанолe с нагревом; г: с эфирным раствором HCl

Таблица 5 – Физико-химические данные 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18), замещенных бензоатов спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19–2.23) и гидрата хлорида спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.24)

| № соед. | X | Выход,% | Т. пл., °C | R _f | М. вес | Найдено, % Вычислено, % | | Брутто-формула |
|---------|-----------------------------|---------|------------|----------------|--------|----------------------------|---------------------|---|
| | | | | | | C | H | |
| 2.14 | <i>p</i> -CH ₃ O | 51 | 224 | 0,60 | 287,36 | $\frac{66,53}{66,88}$ | $\frac{7,42}{7,37}$ | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₂ |
| 2.15 | <i>p</i> -CH ₃ | 56 | 232 | 0,65 | 271,36 | $\frac{70,31}{70,82}$ | $\frac{7,23}{7,80}$ | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O |
| 2.16 | H | 43 | 206 | 0,63 | 257,34 | $\frac{70,29}{70,01}$ | $\frac{7,39}{7,44}$ | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O |
| 2.17 | <i>p</i> -Br | 70 | 230 | 0,47 | 336,23 | $\frac{53,71}{53,58}$ | $\frac{5,46}{5,40}$ | C ₁₅ H ₁₈ BrN ₃ O |
| 2.18 | <i>m</i> -Cl | 74 | 208 | 0,56 | 291,78 | $\frac{61,71}{61,75}$ | $\frac{6,46}{6,22}$ | C ₁₅ H ₁₈ ClN ₃ O |
| 2.19 | <i>p</i> -CH ₃ O | 68 | 228 | 0,68 | 305,38 | $\frac{63,11}{62,93}$ | $\frac{7,30}{7,59}$ | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₃ |
| 2.20 | <i>p</i> -CH ₃ | 75 | 224 | 0,78 | 289,38 | $\frac{66,72}{66,41}$ | $\frac{8,25}{8,01}$ | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ |
| 2.21 | H | 67 | 222 | 0,70 | 275,35 | $\frac{64,95}{65,43}$ | $\frac{7,30}{7,69}$ | C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₂ |
| 2.22 | <i>p</i> -Br | 55 | 238 | 0,58 | 354,25 | $\frac{50,78}{50,86}$ | $\frac{5,31}{5,69}$ | C ₁₅ H ₂₀ BrN ₃ O ₂ |
| 2.23 | <i>m</i> -Cl | 98 | 216 | 0,68 | 309,80 | $\frac{58,56}{58,16}$ | $\frac{6,14}{6,51}$ | C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O ₂ |
| 2.24 | <i>p</i> -CH ₃ O | 92 | 170 | | 323,82 | $\frac{59,81}{59,35}$ | $\frac{7,30}{6,85}$ | C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ |
| 2.25 | <i>p</i> -CH ₃ | 83 | 170 | 0,83 | 307,82 | $\frac{62,72}{62,43}$ | $\frac{7,45}{7,20}$ | C ₁₆ H ₂₂ ClN ₃ O |
| 2.26 | H | 49 | 240 | 0,57 | 293,80 | $\frac{61,55}{61,32}$ | $\frac{6,98}{6,86}$ | C ₁₅ H ₂₀ ClN ₃ O |
| 2.27 | <i>p</i> -Br | 52 | 186 | 0,81 | 372,69 | $\frac{48,78}{48,34}$ | $\frac{5,31}{5,14}$ | C ₁₅ H ₁₉ ClBrN ₃ O |
| 2.28 | - | 96 | 260 | 0,21 | 207,70 | $\frac{46,56}{46,26}$ | $\frac{8,54}{8,74}$ | C ₈ H ₁₈ ClN ₃ O |

В ИК-спектрах соединений (2.14–2.18) в районе ν 1584–1600 см^{-1} имеются полосы поглощения валентных колебаний С=C двойных связей фенильного кольца в положении 5 1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) сильной интенсивности; в области ν 1662–1664 см^{-1} присутствуют полосы валентных колебаний С=N связей. В качестве характерного признака сохранения структуры 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) мы используем полосу валентных колебаний $\nu(\text{C}-\text{O})$ связи 1,2,4-оксадиазольного гетероцикла при 1360–1377 см^{-1} . В ИК-спектрах перегруппированных спиропиразолиниевых соединений (2.19–2.23) в качестве характеристичных можно указать асимметричные и симметричные полосы валентных колебаний ν COO^- бензоат анионов при 1550–1556 см^{-1} и 1363–1377 см^{-1} , соответственно; также в области 1595–1600 см^{-1} присутствуют полосы деформационных колебаний аминогруппы NH_2 спиропиразолиниевых колец. Наглядным признаком перегруппированных соединений (2.19–2.23) в ИК-спектрах является наличие полос валентных асимметричных и симметричных колебаний аминогруппы NH_2 при ν 3500–3510 см^{-1} и 3300–3436 см^{-1} , соответственно (таблица 6).

Спектры ПМР соединений (2.14–2.18) содержат все сигналы протонов, отвечающие структуре 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов: триплетные сигналы протонов α - и β - метиленовых групп при δ 3,12÷3,14 м.д. и δ 3,82 м.д.; мультиплетные сигналы метиленовых групп, стоящих при гетероциклическом атоме азота интенсивностью два протона каждый при δ 3,33 м.д. и δ 3,44–3,46 м.д. Каждый из сигналов может быть приписан экваториальным и аксиальным протонам гетероцикла при замедленной инверсии пиперидинового кольца в условиях записи спектров ЯМР. Сложный вид этих сигналов обусловлен спин-спиновым взаимодействием с аксиальными и экваториальными протонами ближней метиленовой группы, а также с другим диастереотопным протоном, стоящим у атома углерода рассматриваемой метиленовой группы. Протоны метиленовой цепочки $-(\text{CH}_2)_3-$ пиперидинового цикла дают три мультиплетных сигнала при $\sim \delta$ 1,56; 1,75; 1,87 м.д. общей интенсивностью 6 протонов. Сигналы протонов замещенного фенильного кольца в области сигналов ароматических протонов для пара-замещенных соединений (2.14, 2.15, 2.17) имеют вид двойного дублета; для незамещенного и мета-замещенного 1,2,4-оксадиазолов (2.16) и (2.18) – мультиплетного сигнала (таблица 7).

Набор сигналов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) по количеству сигналов, их интенсивности и областям сигналов соответствует структуре 1,2,4-оксадиазолов. Необходимо отметить, что в области ароматических сигналов с течением времени, при записи спектров соединений (2.14–2.18), содержащихся длительное время до записи спектров ЯМР соединений возникают и растут со временем или в спектрах ЯМР перегруппированных в условиях гидролиза (а, б) до спиропиразолиниевых (2.19–2.23) имеются сигналы аминогруппы пиразолиниевых гетероцикла при δ 7,42–7,95 м.д. [и в граничных случаях (а, б)] их интенсивность достигает 2Н. В

спектрах ЯМР ^{13}C перегруппированных в условиях (а, б) соединений (2.19–2.23) присутствуют все, отвечающие структуре, сигналы атомов углерода (таблица 8).

При перекристаллизации соединений (2.14–2.18) из *i*-PrOH (в) через 9 месяцев лишь для одного соединения удалось выделить монокристаллы, удовлетворяющие получению данных РСА. Оказалось, что 1,2,4-оксадиазол (2.17) при включении одной молекулы воды переходит в *para*-бромбензоат спиропиразолинииевого соединения (2.22) (рисунки 1 и 2) [95].

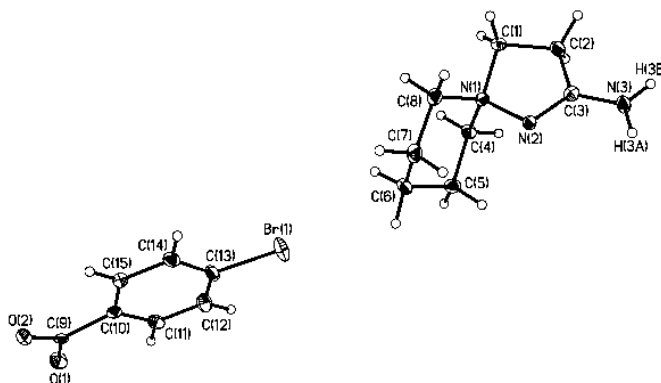


Рисунок 1 – Независимая часть элементарной ячейки монокристалла *para*-бромбензоатаспиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19)

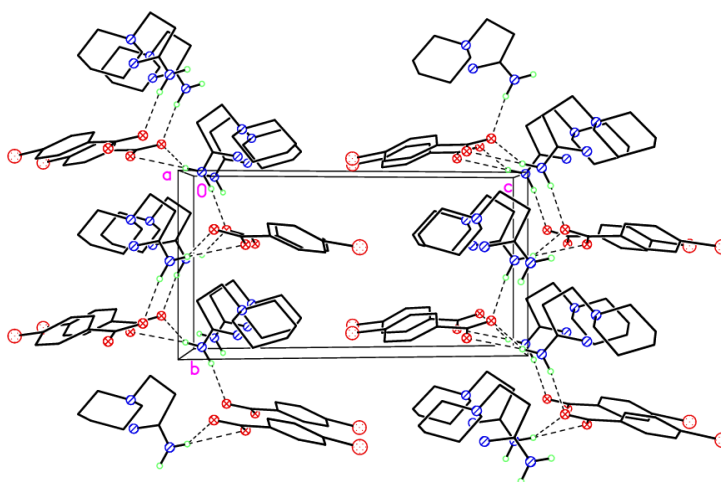


Рисунок 2 – Фрагмент упаковки (вид вдоль кристаллографической оси *a*). Пунктиром обозначены водородные связи. Атомы водорода, не участвующие в образовании Н-связей, не изображены.

Таблица 6 – ИК спектры 5-замещенный фенил 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18), замещенных бензоатов спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19–2.23), гидрохлоридов 5-замещенный фенил 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.24–2.27) и гидрата хлорида спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.28), см⁻¹

| № соед. | X | ν(C=N) | ν(COO ⁻) | | ν(C=C); [δ(N-H ₂)] | ν(C-O) | ν[N(+)-H] | ν[N-(H) ₂] | |
|---------|-----------------------------|--------|----------------------|------|-----------------------------------|--------|-----------|------------------------|------|
| | | | асим | сим | | | | асим | сим |
| 2.14 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1662 | - | - | 1560; 1598 | 1363 | - | - | - |
| 2.15 | <i>p</i> -CH ₃ | 1662 | - | - | 1550; 1595 | 1359 | - | - | - |
| 2.16 | H | 1663 | - | - | 1553; 1598 | 1377 | - | - | - |
| 2.17 | <i>p</i> -Br | 1662 | - | - | 1547; 1598 | 1358 | - | - | - |
| 2.18 | <i>m</i> -Cl | 1664 | - | - | 1557; 1600 | 1360 | - | - | - |
| 2.19 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1663 | 1551 | 1363 | [1599] | - | - | 3500 | 3300 |
| 2.20 | <i>p</i> -CH ₃ | 1663 | 1550 | 1368 | [1599] | - | - | 3500 | 3320 |
| 2.21 | H | 1663 | 1554 | 1377 | [1598] | - | - | 3510 | 3436 |
| 2.22 | <i>p</i> -Br | 1664 | 1550 | 1359 | [1595] | - | - | 3500 | 3420 |
| 2.23 | <i>m</i> -Cl | 1664 | 1556 | 1376 | [1600] | - | - | 3500 | 3340 |
| 2.24 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1685 | - | - | 1604 | 1261 | 2450–2850 | - | - |
| 2.25 | <i>p</i> -CH ₃ | 1672 | - | - | 1609 | 1282 | 2400–2900 | - | - |
| 2.26 | H | 1664 | - | - | 1603 | 1451 | 2550–2860 | - | - |
| 2.27 | <i>p</i> -Br | 1678 | - | - | 1610 | 1296 | 2554–2900 | - | - |
| 2.28 | - | 1665 | - | - | [1603] | - | - | 3380 | 3260 |

Таблица 7 – Спектры ПМР растворов в ДМСО-d₆ (δ, м.д.) 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18), замещенных бензоатов спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19–2.23), гидрохлоридов 5-замещенный фенил 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.24–2.27) и гидрата хлорида спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.28)

| № соедин. | X | Химические сдвиги, δ, м.д. (J, Гц) | | | | | |
|-----------|-----------------------------|---|---|-------------------|-------------------|----------------------------|--|
| | | -N(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₃ | -N(CH ₂) ₂ (CH ₂) ₃ - | α-CH ₂ | β-CH ₂ | NH ₂ ; [N(+)-H] | C ₆ H ₄ X |
| 2.14 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1,56 м; 1,75 м; 1,87 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,13 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | - | 3,72 (<i>p</i> -CH ₃ O); 6,75 д и 7,74 д (8,7) |
| 2.15 | <i>p</i> -CH ₃ | 1,55 м; 1,74 м; 1,87 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,14 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | - | 2,27 (<i>p</i> -CH ₃); 7,01 д и 7,70 д (8,0) |
| 2.16 | H | 1,56 м; 1,75 м; 1,87 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,12 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | - | 7,23 м – 7,81 м |
| 2.17 | <i>p</i> -Br | 1,53 м; 1,74 м; 1,87 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,12 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | - | 7,41 д и 7,74 д (8,0) |
| 2.18 | <i>m</i> -Cl | 1,56 м; 1,74 м; 1,86 м | 3,33 м и 3,44 м | 3,12 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | - | 7,25 м – 7,78 м |
| 2.19 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1,54 м; 1,73 м; 1,86 м | 3,32 м и 3,46 м | 3,14 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 7,45; 7,95 (2H) | 3,73 (<i>p</i> -CH ₃ O); 6,75 д и 7,74 д (8,7) |
| 2.20 | <i>p</i> -CH ₃ | 1,54 м; 1,73 м; 1,86 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,13 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 7,42; 7,85 (2H) | 2,26 (<i>p</i> -CH ₃); 7,01 д и 7,70 д (8,0) |
| 2.21 | H | 1,54 м; 1,72 м; 1,87 м | 3,32 м и 3,45 м | 3,13 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 7,45 (35 %) | 7,24 – 7,82 м |
| 2.22 | <i>p</i> -Br | 1,54 м; 1,74 м; 1,86 м | 3,33 м и 3,46 м | 3,12 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 7,44 (2H) | 7,39 д и 7,73 д (8,0) |
| 2.23 | <i>m</i> -Cl | 1,56 м; 1,74 м; 1,87 м | 3,34 м и 3,45 м | 3,11 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 7,42(2H) | 7,27 – 7,77 м |
| 2.24 | <i>p</i> -CH ₃ O | 1,56 м; 1,76 м; 1,87 м | 3,35 м и 3,47 м | 3,10 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 12,63 (1H) | 7,01 д и 7,89 д (7,0) |
| 2.25 | <i>p</i> -CH ₃ | 1,56 м; 1,74 м; 1,87 м | 3,34 м и 3,46 м | 3,10 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 13,18 (1H) | 7,71 д и 7,86 д (7,0) |
| 2.26 | H | 1,55 м; 1,76 м; 1,89 м | 3,35 м и 3,47 м | 3,11 т (7,0) | 3,84 т (7,0) | 12,88 (1H) | 7,27 – 7,82 м |
| 2.27 | <i>p</i> -Br | 1,56 м; 1,74 м; 1,87 м | 3,34 м и 3,46 м | 3,10 т (7,0) | 3,82 т (7,0) | 13,18 (1H) | 7,71 д и 7,87 д (7,0) |
| 2.28 | - | 1,56 м; 1,76 м; 1,86 м | 3,34 м и 3,47 м | 3,10 т (7,0) | 3,83 т (7,0) | 7,34 (2H) | - |

Таблица 8 – Спектры ЯМР ^{13}C растворов в ДМСО- d_6 (δ , м.д.) 5-замещенный фенил-3- $[\beta$ -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18), замещенных бензоатов спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.19–2.23), гидрохлоридов 5-замещенный фенил 3- $[(\beta$ -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.24–2.27) и гидрата хлорида спиро(4.5)декан-2-ен-10-аммония (2.28)

| № соед. | X | Химический сдвиг, δ , м.д. (I,Гц) | | | | | | |
|---------|-----------------------------|--|------------------------------|---------------------------|--------------------------|----------------------------------|---------------------------------|--|
| | | C=N | C=N-O (COO ⁻) | α -CH ₂ | β -CH ₂ | N(CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₃ | C ₆ H ₄ X |
| 2.14 | <i>p</i> -CH ₃ O | 160 | 169 | 31 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 55(<i>p</i> -CH ₃ O); 112 (2C); 131 (2C); 135; 160 |
| 2.15 | <i>p</i> -CH ₃ | 169 | 169 | 31 | 61 | 64(2C) | 21; 22 (3C) | 21 (<i>p</i> -CH ₃); 127(2C); 129(2C); 137 (1C); 140 (1C) |
| 2.16 | H | 167 | 169 | 31 | 61 | 64 (2C) | 22 (2C); 21 | 127 (2C); 128; 130 (2C); 142 |
| 2.17 | <i>p</i> -Br | 168 | 169 | 31 | 61 | 64(2C) | 21; 22 (2C) | 122; 130 (2C); 132 (2C); 141 |
| 2.18 | <i>m</i> -Cl | 167 | 169 | 31 | 61 | 64(2C) | 21; 22 (2C) | 127; 128; 129 (2C); 132 (1C); 145(1C) |
| 2.19 | <i>p</i> -CH ₃ O | 168 | (169) | 31 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 55(<i>p</i> -CH ₃ O); 113 (2C); 131 (2C); 135; 160 |
| 2.20 | <i>p</i> -CH ₃ | 168 | (169) | 31 | 61 | 64 (2C) (2C) | 21; 22 (2C) | 21 (<i>p</i> -CH ₃); 127(2C); 129(2C); 137 (1C); 140 (1C) |
| 2.21 | H | 168 | (169) | 31 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 127 (2C); 128; 139 (2C); 142 |
| 2.22 | <i>p</i> -Br | 168 | (169) | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 122; 130 (2C); 132 (2C); 142 |
| 2.23 | <i>m</i> -Cl | 167 | (169) | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 122; 130 (2C); 132 (2C); 142 |
| 2.24 | <i>p</i> -CH ₃ O | 168 | 169 | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 56 (<i>p</i> -CH ₃ O); 114 (2C); 123; 132 (2C); 163 |
| 2.25 | <i>p</i> -CH ₃ | 169 | 170 | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 23 (<i>p</i> -CH ₃); 128 (2C); 130 (2C); 138 (1C); 141 (1C) |
| 2.27 | <i>p</i> -Br | 167 | 169 | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | 127; 130; 131 (2C); 132 (2C) |
| 2.28 | - | 168 | - | 32 | 61 | 64 (2C) | 21; 22 (2C) | - |

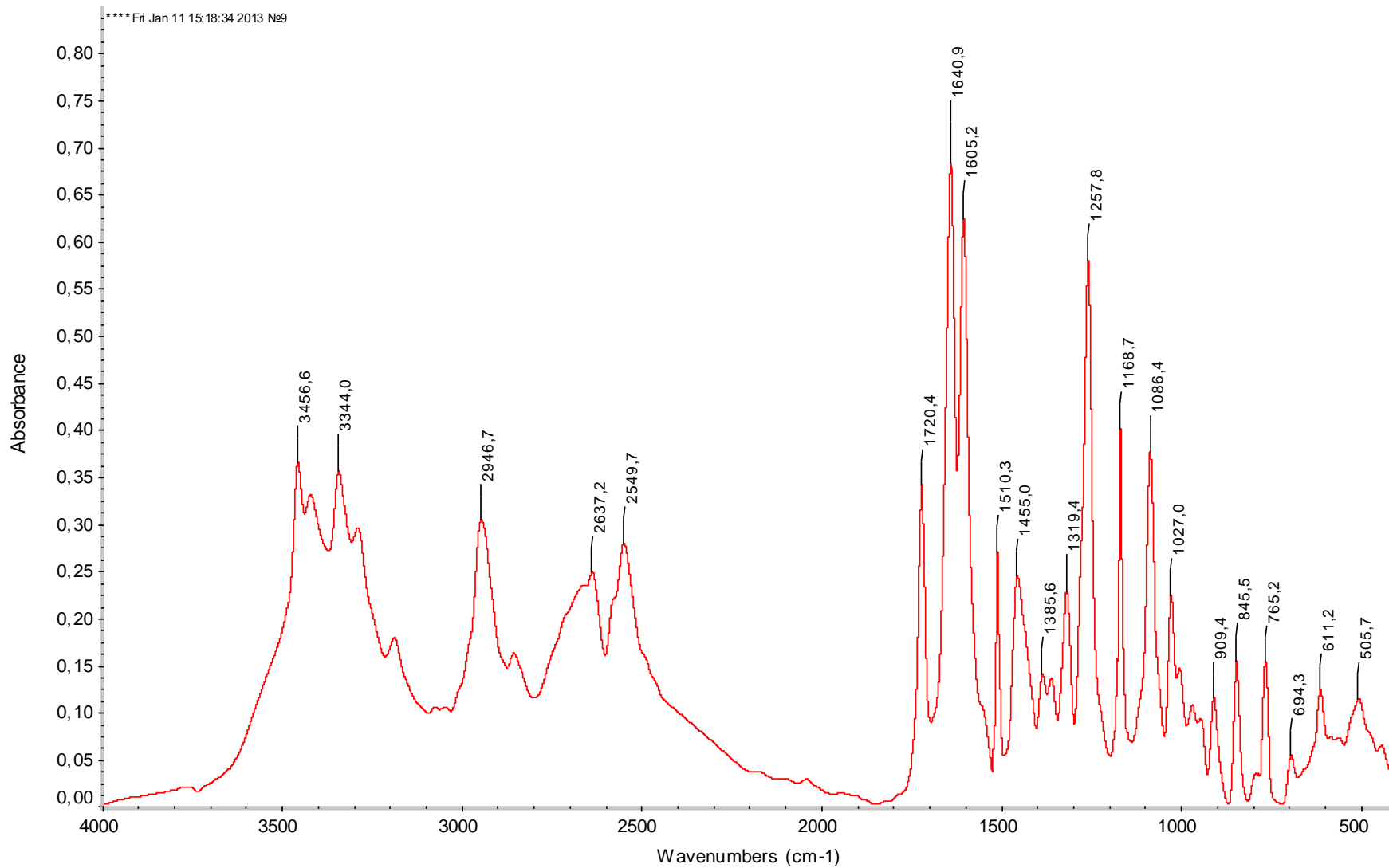


Рисунок 3 – ИК спектр гидрохлорида *O*-пара-бромбензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.7)

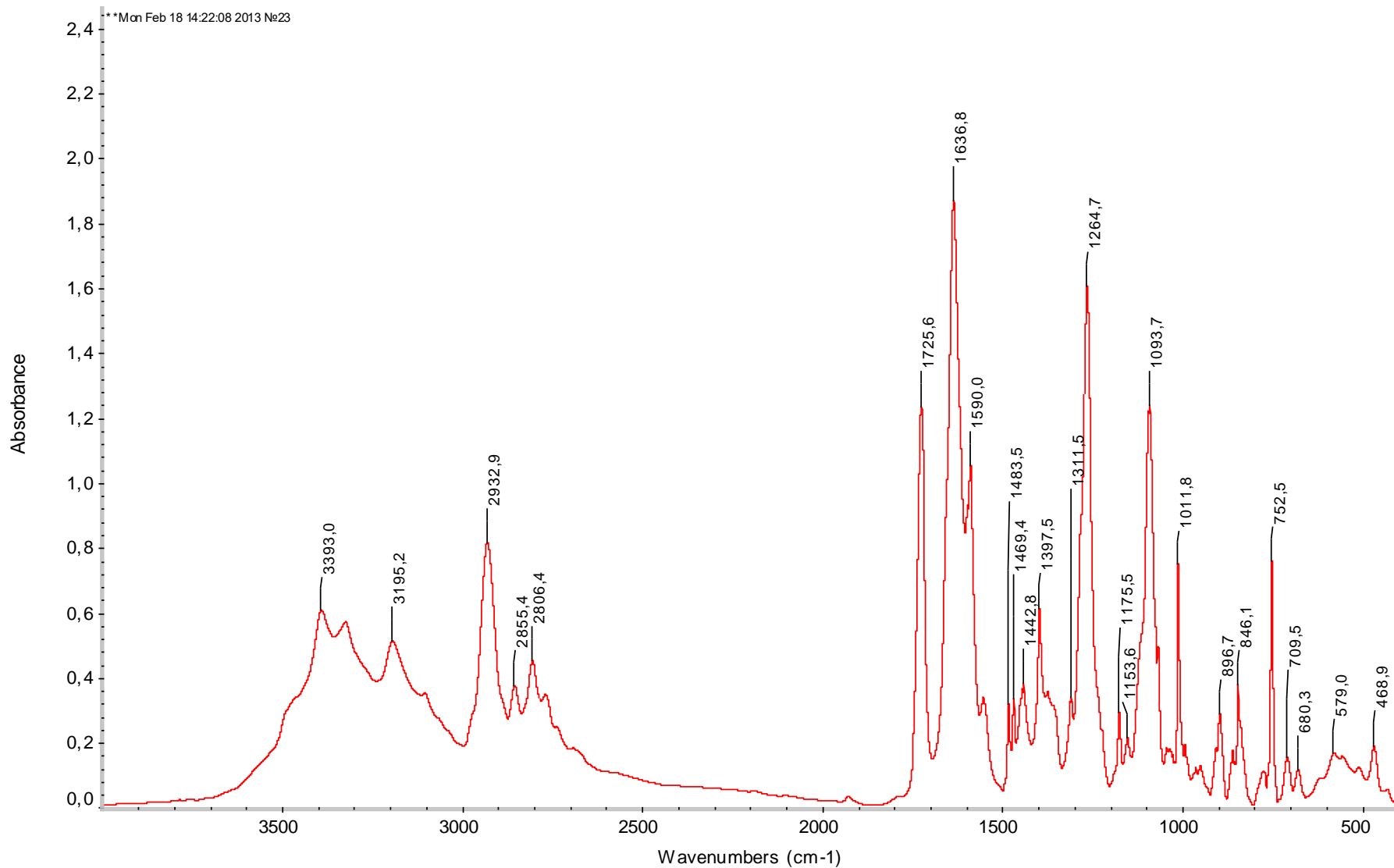


Рисунок 4 – ИК спектр *O*-пара-бромбензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.12)

Avance 111 500 1H 61-y in DMCO

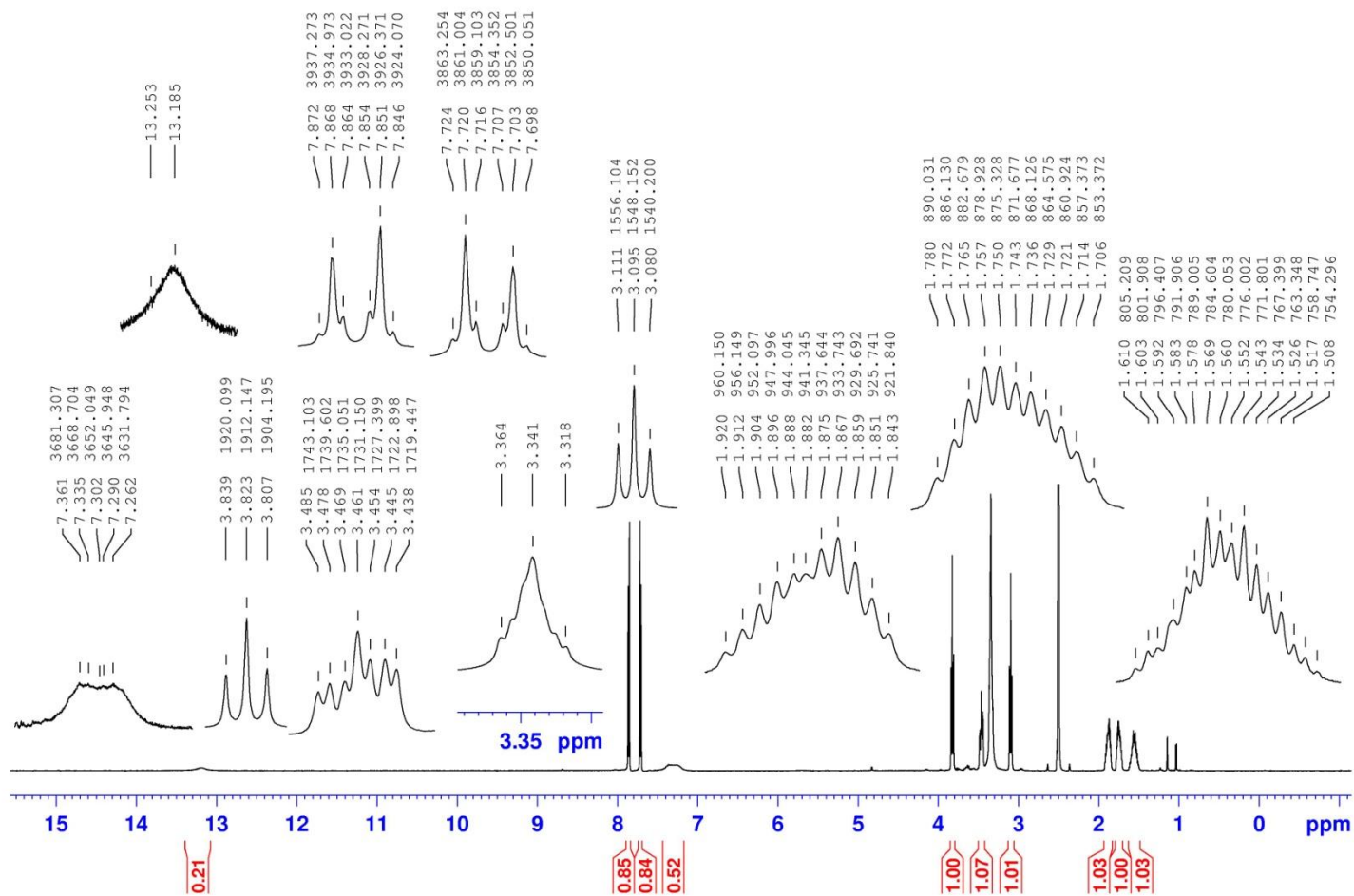


Рисунок 5 – Спектр ^{13}C ЯМР гидрохлорида 5-*para*-бромфенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.27)

Avance 111 500 13C. 61-y in DMCO

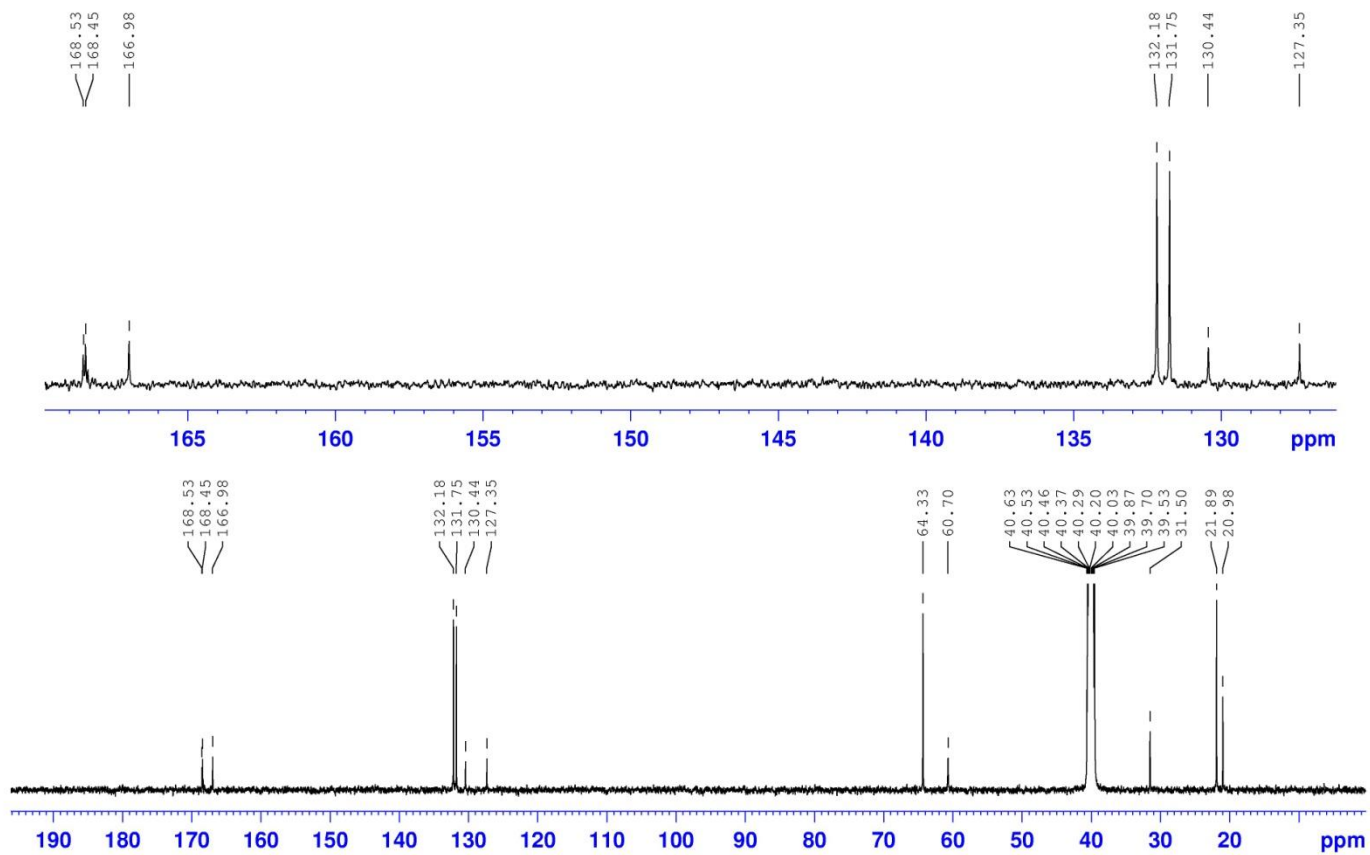


Рисунок 6 – Спектр ^{13}C ЯМР гидрохлорида 5-пара-бромфенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.27)

Avance 111 500 1H 79-y in DMCO. 08. 10. 2014

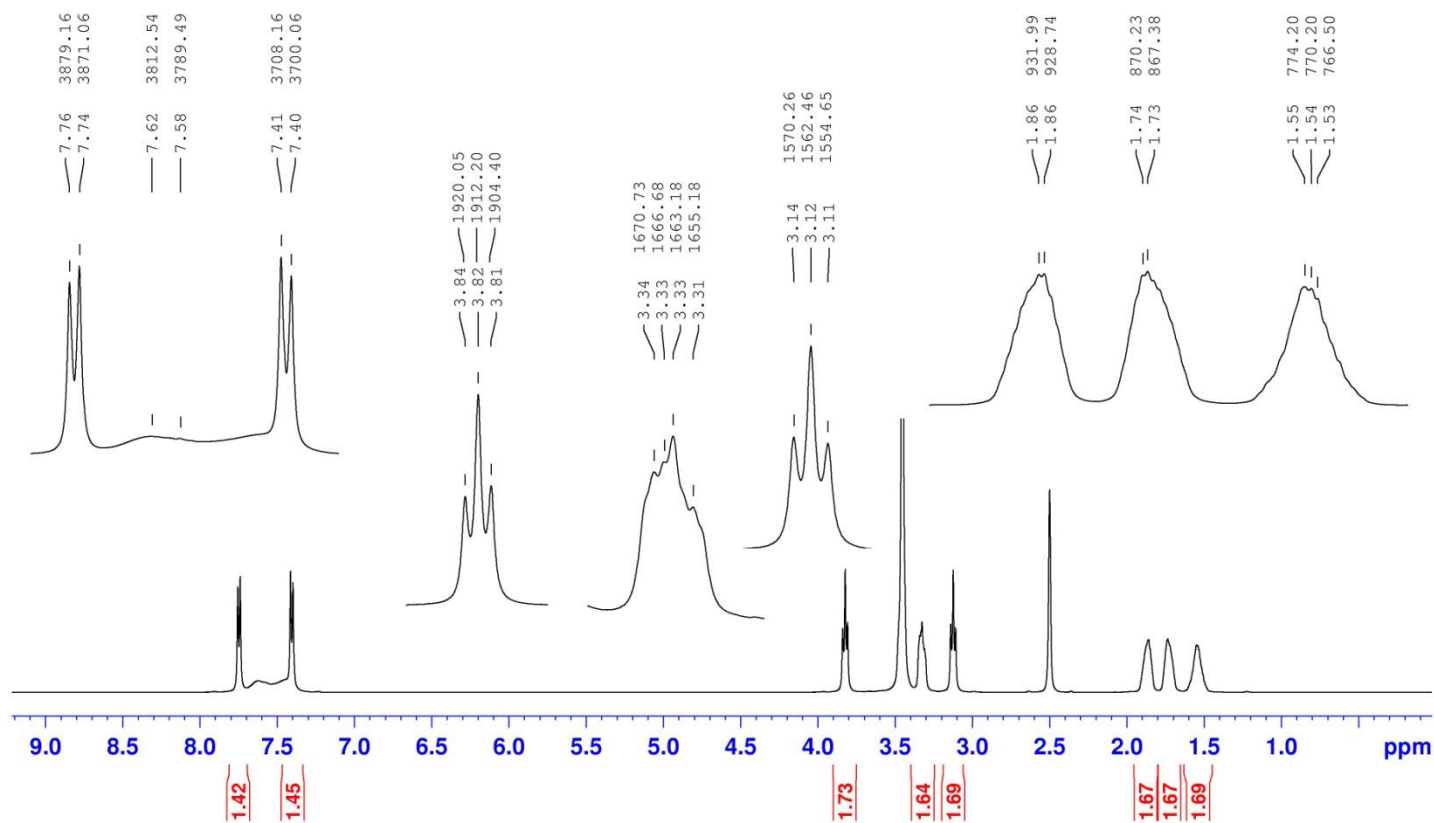


Рисунок 7 – Спектр ¹H ЯМР пара-бромбензоата 2-амино-1-азаспиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония (2.22)

Avance 111 500 13C 79-y in DMCO. 08 .10. 2014

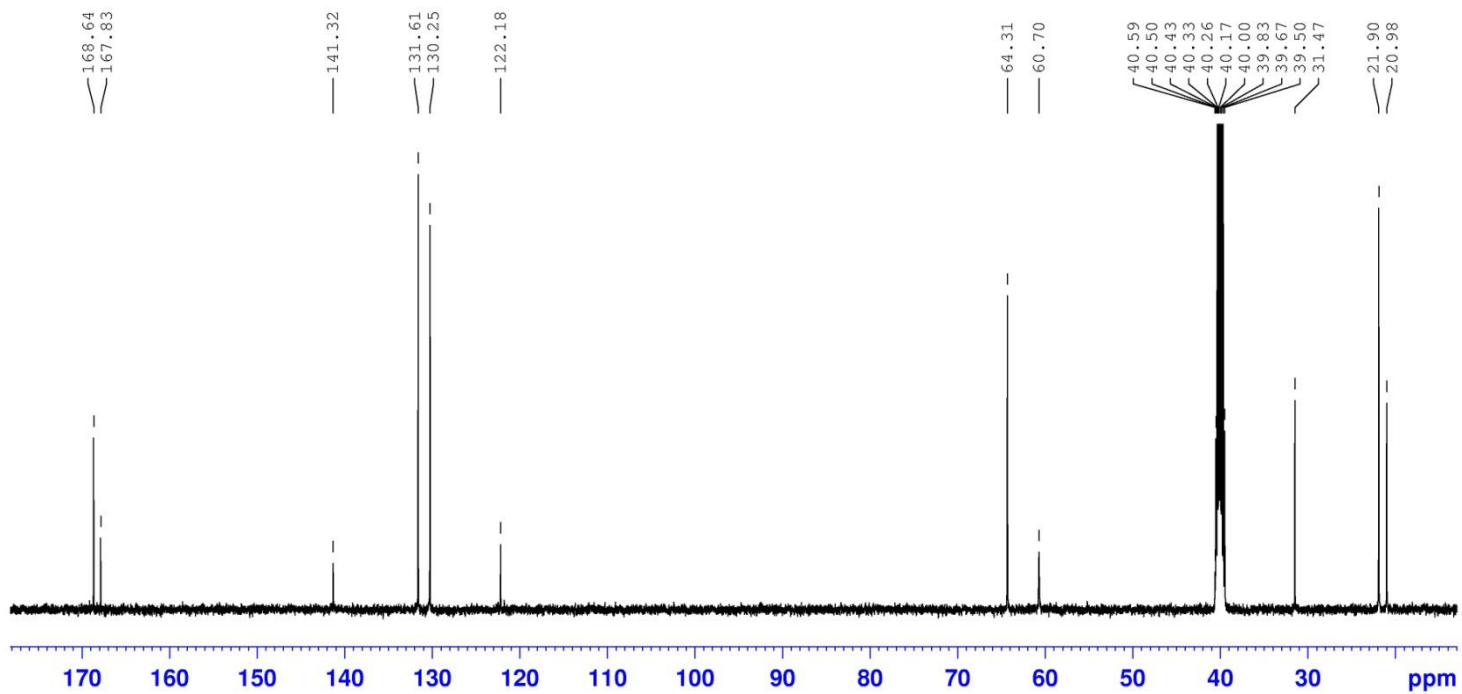
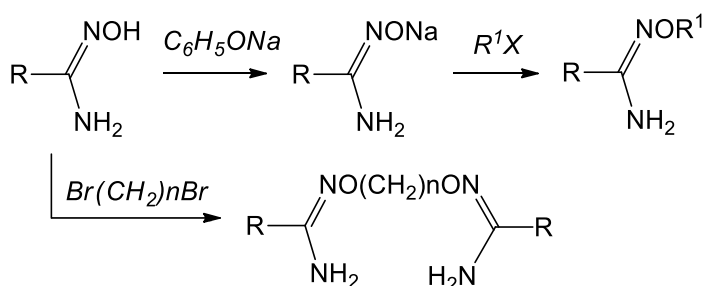


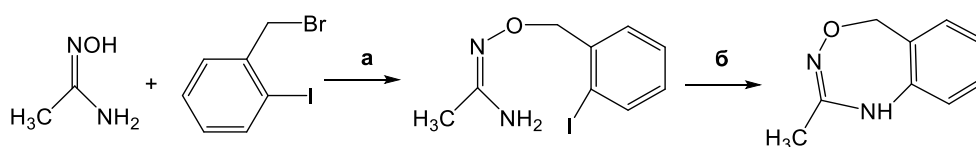
Рисунок 8 – Спектр ^{13}C ЯМР *пара*-бромбензоата 2-амино-1-азаспиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония (2.22)

2.2 Каталитическое алкилирование β-аминопропиоамидоксимов фенацилбромидом

Семичленные гетероциклические системы широко используются в органическом синтезе как биологически активные вещества. Алкилирования амидоксимов галогеналканами ранее изучалось и было описано в монографии И.А. Поплавской и Р.Г. Курмангалиевой «Химия амидоксимов» [96]. На направления алкилирования оказывает влияние основность трех нуклеофильных центров амидоксимной группы, а также поляризации молекулы. При алкилировании натриевых солей амидоксимов получают O-алкиловые эфиры амидоксимов, а при взаимодействии амидоксимов с дигалоидными соединениями образуются O,O¹-алкиленпроизводные:



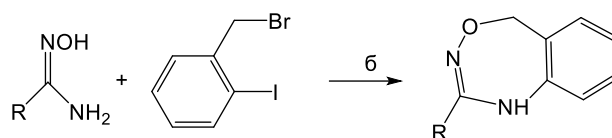
Селективность реакции алкилирования амидоксимов повышается с помощью катализаторов. Так, O-алкилирование амидоксимной группы в N-гидроксиацетамидине *o*-иодбензилбромидом выполнено в двухфазной системе в присутствии катализаторов: K₂CO₃-18-краун-6-PhMe (условия **а**) привело к образованию только O-алкилированного продукта. В каталитической системе Pd₂(dba)₃-Xantphos-Cs₂CO₃-1,4-диоксан (условия **б**) на второй стадии происходит селективный синтез 2-метил-1,5-дигидробензо[е][1,2,4]оксадиазепина [97]:



а: 3K₂CO₃, 18-crown-6, C₆H₅CH₃, 50 °C

б: Pd₂(dba)₃, Xantphos, Cs₂CO₃, dioxan, 100 °C

Предложен укороченный путь получения семичленных 3-замещенных 1,2,4-оксадиазепинов из амидоксимов и 1-(бромметил)-2-йодбензола с применением каталитической системы **б**:



б: Pd₂(dba)₃, Xantphos, Cs₂CO₃, dioxan, 100 °C
R = alkyl, aryl, hetaryl

Взаимодействие β-аминопропиоамидоксимов, которые являются O,N-нуклеофилами, с α-галогенкетонами – малоизученное направление тонкого органического синтеза, с помощью которого в молекулу субстрата вводят карбонильную группу с последующим получением ациклических и гетероциклических систем. Примером служит взаимодействие ацетиамидоксима с хлорацетилхлоридом (рассматриваемым как α-галогенкетон) в хлороформе при температуре кипения растворителя. В этом случае кроме 1,2,4-оксадиазола в качестве одного из продуктов реакции выделен 3-метил-4Н-1,2,4-оксадиазин-5(6Н)-он [98].

Серия продуктов алкилирования ряда β-аминопропиоамидоксимов была получена и охарактеризована ранее в нашей группе при проведении алкилирования бифункциональными реагентами – бромацетоном и фенацилбромидом – в условиях микроволнового излучения при разной мощности облучения на Al₂O₃ в различных растворителях в присутствии оснований (K₂CO₃, пиридин, триэтиламин) [99].

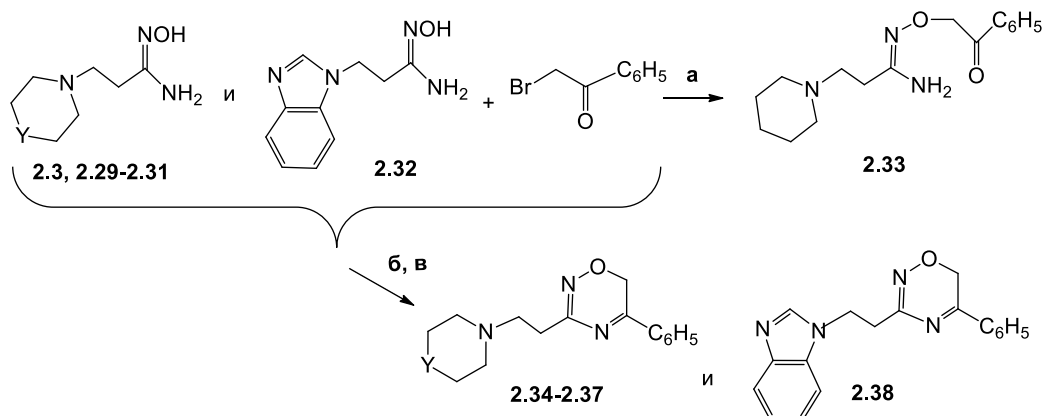
Установлено, что в реакции β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима с фенацилбромидом в указанных условиях при 10-минутном микроволновом облучении мощностью 300 Вт образуется 3-(β-пиперидино)этил-5,6-дигидро-5-фенил-1,2,4-оксадиазин с 35%-ным выходом, а при облучении мощностью 200 Вт и течение 50 мин выделен гидробромид O-фенацил-β-пиперидинопропиоамидоксима с выходом 40% и, кроме того, – гидробромид β-пиперидинопропиоамидоксима с выходом 25%. При понижении мощности до 90 Вт реакция β-(бензимидазол-1-ил)пропио-амидоксима с фенацилбромидом дает незациклизованный продукт O-фенацил-β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксиму с семипроцентным выходом и гидробромид β-(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима с выходом 22%.

В реакции эквивалентных количеств β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима с α-бромацетоном и фенацилбромидом в ацетонитриле в присутствии эквивалентных количеств триэтиламина и пиридина образуются продукты замещения Н-атома гидроксила оксимной группы и продукты их циклизации – 3-(β-пиперидин-1-ил)этил-5,6-дигидро-5-метил(фенил)-1,2,4-оксадиазины. Продукты O-алкилирования и гетероциклизации – 1,2,4-оксадиазины получены с незначительными выходами. При проведении реакции β-пиперидинопропиоамидоксима с фенацилбромидом в бензоле с добавлением Et₃N в качестве основания при к.т. в течение 40 ч выделен 3-(β-пиперидино)этил-5-фенил-5,6-дигидро-1,2,4-оксадиазин с выходом 56%. При проведении реакции β-пиперидинопропиоамидоксима с фенацилбромидом при

к.т. в ацетоне в присутствии K_2CO_3 в течение 48 ч выделен О-фенацил-β-пиперидинопропиоамидоксим, при этом 35% β-пиперидинопропиоамидоксима не прореагировало.

Каталитические системы **а**: $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, 50°C; **б**: $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3 , диоксан, 50°C и **в**: $(Et)_4NI-(Et)_3N$, ацетон, к.т. были испытаны нами при проведении региоспецифичного алкилирования β-аминопропиоамидоксимов фенацилбромидом.

Применение системы катализаторов **а** привело к получению продукта О-алкилирования β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3) фенацилбромидом (*Z*)-*N'*-(2-оксо-2-фенилэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропанамидамида (2.33), выход составил 61% (таблица 9). Физико-химические характеристики соединения (2.33) имеют значения, отличающиеся от таковых исходного β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3) [т.пл. 135–158°C, R_f 0,08]. В ИК-спектре соединения (2.33) имеется характеристичная полоса валентных колебаний связи C=O фенацильного фрагмента при ν 1715 cm^{-1} и полоса валентных колебаний связей N-H аминогруппы при ν 3413 cm^{-1} (таблица 10).



Y = CH_2 (2.3, 2.34), O (2.29, 2.35), S (2.30, 2.36), PhN (2.31, 2.37)

а: $3K_2CO_3$, 18-crown-6, $C_6H_5CH_3$, 50 °C; **б**: $Pd_2(dba)_3$, Xantphos, K_2CO_3 , dioxan, 50 °C; **в**: $(Et)_4NI$, $(Et)_3N$, acetone, r.t.

При проведении алкилирования в присутствии катализаторов системы **б**, продуктами взаимодействия амидоксимов (2.3, 2.29-2.32) с фенацилбромидом, выделенными при обработке реакционной смеси водой, оказались замещенные 1,2,4-оксадиазины – 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазины (2.34–2.38) (таблицы 10–11). Продукты выделены в виде коричневых осадков с выходами 48–73% и идентифицированы при помощи анализа физико-химических данных, ИК-спектров и спектров ПМР.

Таблица 9 – Физико-химические характеристики (*Z*)-*N'*-(2-оксо-2-фенилэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропанамидамида (2.33) и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38)

| Соед. | Выход, % | | Т. пл., °С | R _f | М. в. | Найдено, % Вычислено, % | | | Брутто-формула |
|-------|----------|------|------------|----------------|--------|----------------------------|---------------------|-----------------------|---|
| | | | | | | С | Н | N | |
| 2.33 | 40 | | 50 | 0,78 | 289,38 | $\frac{66,01}{66,41}$ | $\frac{8,51}{8,01}$ | $\frac{14,99}{14,32}$ | C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ |
| 2.34 | б | в | 120 | 0,43 | 271,36 | $\frac{70,32}{70,80}$ | $\frac{7,21}{7,80}$ | $\frac{15,02}{15,49}$ | C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O |
| | 73 | 51 | | | | | | | |
| 2.35 | 59 | 55 | 120 | 0,70 | 273,33 | $\frac{65,37}{65,91}$ | $\frac{7,53}{7,01}$ | $\frac{15,90}{15,37}$ | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ O ₂ |
| 2.36 | - | 57 | 102 | 0,89 | 289,40 | $\frac{62,16}{62,25}$ | $\frac{6,56}{6,62}$ | $\frac{14,50}{14,52}$ | C ₁₅ H ₁₉ N ₃ OS |
| 2.37 | 61 | 52 | 142 | 0,95 | 304,35 | $\frac{71,29}{71,04}$ | $\frac{5,82}{5,30}$ | $\frac{18,93}{18,41}$ | C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O |
| 2.38 | 48 | 49,5 | 140 | 0,78 | 348,45 | $\frac{72,66}{72,39}$ | $\frac{6,45}{6,94}$ | $\frac{16,77}{16,08}$ | C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O |

В ИК-спектрах продуктов реакции – 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38) имеются характеристичные полосы валентных колебаний связей $\nu_{C=N}$ в области δ 1638–1686 см⁻¹; связи $\nu_{C=C}$ при δ 1597–1607 см⁻¹; валентных колебаний связи ν_{C-O} в районе 1228–1232 см⁻¹ (таблица 10).

Спектры ЯМР ¹H подтверждают наличие всех структурных H-содержащих фрагментов, характеризующих 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины (2.34–2.48) (таблица 11).

Таблица 10 – Инфракрасные спектры (Z)-N'-(2-оксо-2-фенилэтоксид)-3-(пиперидин-1-ил)пропанимида (2.33) и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин (2.34–2.38)

| Соед. | Валентные колебания связей, ν , см ⁻¹ | | | | | |
|-------|--|-------------|-------------|-----------------|-------------|---------------|
| | $\nu_{C=O}$ | $\nu_{C=N}$ | $\nu_{C=C}$ | ν_{Csp^3-H} | ν_{C-O} | ν_{N-H_2} |
| 2.33 | 1715 | 1637 | 1600 | 2930 | 1106 | 3413 |
| 2.34 | - | 1638 | 1597 | 2853, 2935 | 1229 | - |
| 2.35 | - | 1638 | 1599 | 2855, 2925 | 1229 | - |
| 2.36 | - | 1670 | 1607 | 2829, 2920 | 1229 | - |
| 2.37 | - | 1670 | 1598 | 2825, 2920 | 1232 | - |
| 2.38 | - | 1686 | 1597 | 2825, 2923 | 1228 | - |

Таблица 11 – Спектры ¹H ЯМР 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин (2.34-2.38)

| № соед. | Химический сдвиг, δ , м.д. | | | | | |
|---------|-----------------------------------|--------------------------|----------------------------------|---|------------------|------------------|
| | α -CH ₂ | β -CH ₂ | N(CH ₂) ₂ | (CH ₂) ₃ (2.36, 2.37) Y(CH ₂) ₂ (2.38, 2.39) | OCH ₂ | C _{sp2} |
| 2.34 | 2,10 | 2,43 | 2,34 | 1,36; 1,50; 1,63 | 1,63 | 7,20–7,90 |

| | | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|-----------|
| 2.35 | 2,15 | 2,55 | 2,40 | 3,50 | 1,25 | 7,10–8,00 |
| 2.36 | 2,20 | 2,61 | 2,55 | 3,61 | 1,40 | 6,92–8,15 |
| 2.37 | 2,20 | 2,65 | 2,60 | 3,12 | 1,63 | 6,70–8,10 |
| 2.38 | 2,42 | 2,95 | - | - | 1,65 | 7,17–8,20 |

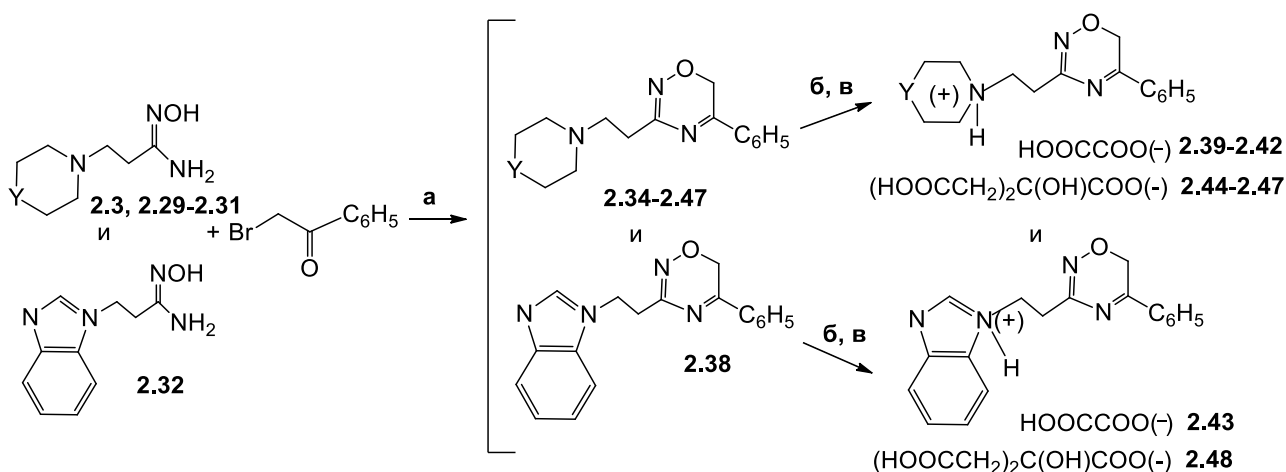
Каталитическая система **в**, которая отличается экономической доступностью, позволила синтезировать и выделить ряд 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38) с более низкими выходами 49,5–57%. Идентификация полученных 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38) также была выполнена с помощью физико-химических и спектральных данных.

Таким образом, получены и показана практическая возможность осуществления региоспецифичного каталитического алкилирования β -аминопропиоамидоксимов с образованием (*Z*)-*N'*-(2-оксо-2-фенилэтокси)-3-(пиперидин-1-ил)пропанамидамида в случае каталитической системы K_2CO_3 –18-краун-6–PhMe и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазинов в случае каталитических систем K_2CO_3 – $Pd_2(dba)_3$ –Xanphos и $(Et)_4NI$ – $(Et)_3N$.

2.3 Синтез и строение оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов

Нами получены и охарактеризованы производные β-аминопропиоамидоксимов – 5-фенил-3[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины (2.34–2.38) [100], а также их соли: оксалаты (2.39–2.43) и цитраты (2.44–2.48). Целью перевода водонерастворимых оснований (2.34–2.38) в оксалаты и цитраты (2.39–2.48) является увеличение растворимости соединений, которая приводит к увеличению биодоступности, а, следовательно, и повышению их эффективности в качестве биологически активных веществ.

В данной диссертационной работе описан синтез оксалатов (2.39–2.43) и цитратов (2.44–2.48) [101] и результаты *in vitro* противотуберкулезного и противодиабетического скрининга указанных солей (2.39–2.48) [102].



Оксалаты (2.39–2.43) представляют собой светло-коричневые осадки, растворимые в воде. При взаимодействии эквивалентных количеств растворов 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38) и лимонной кислоты в ацетоне при к.т. с выходами 22–52% наблюдается мгновенное образование водорастворимых светло-желтых матовых осадков цитратов (2.44–2.48) (таблица 12).

Таблица 12 – Физико-химические характеристики оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.48)*

| № соед. | Выход, % | Т. пл., °С | R_f | М. в. | Найдено, % Вычислено, % | | | Брутто-формула |
|---------|----------|------------|-----------|--------|----------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | | | С | Н | N | |
| 2.39 | 41 | 158 | на старте | 360,38 | $\frac{59,99}{60,49}$ | $\frac{6,15}{6,65}$ | $\frac{11,66}{12,16}$ | $C_{18}H_{22}N_3O_5$ |
| 2.40 | 45 | 174 | На старте | 362,36 | $\frac{56,35}{56,85}$ | $\frac{5,56}{6,06}$ | $\frac{11,60}{12,10}$ | $C_{17}H_{20}N_3O_6$ |
| 2.41 | 39 | 130 | На старте | 378,42 | $\frac{53,96}{54,46}$ | $\frac{5,33}{5,83}$ | $\frac{11,10}{11,60}$ | $C_{17}H_{20}N_3O_5S$ |
| 2.42 | 48 | 106 | На старте | 437,47 | $\frac{63,15}{63,65}$ | $\frac{5,76}{6,26}$ | $\frac{12,81}{13,31}$ | $C_{23}H_{25}N_4O_5$ |
| 2.43 | 45 | 130 | На старте | 393,37 | $\frac{61,07}{61,57}$ | $\frac{4,36}{4,86}$ | $\frac{14,24}{14,74}$ | $C_{20}H_{17}N_4O_5$ |
| 2.44 | 41 | 126 | на старте | 463,48 | $\frac{57,01}{57,51}$ | $\frac{6,31}{6,81}$ | $\frac{9,07}{9,57}$ | $C_{22}H_{29}N_3O_8$ |
| 2.45 | 22 | 122 | на старте | 465,45 | $\frac{54,19}{54,69}$ | $\frac{5,85}{6,35}$ | $\frac{9,03}{9,53}$ | $C_{21}H_{27}N_3O_9$ |
| 2.46 | 36 | 124 | на старте | 481,52 | $\frac{52,38}{52,88}$ | $\frac{5,65}{6,15}$ | $\frac{8,73}{9,23}$ | $C_{21}H_{27}N_3O_8S$ |
| 2.47 | 52 | 146 | на старте | 540,57 | $\frac{59,99}{60,49}$ | $\frac{5,97}{6,47}$ | $\frac{10,36}{10,86}$ | $C_{27}H_{32}N_4O_8$ |
| 2.48 | 37 | 100 | на старте | 496,47 | $\frac{58,06}{58,56}$ | $\frac{4,87}{5,37}$ | $\frac{11,29}{11,79}$ | $C_{24}H_{24}N_4O_8$ |

Примечание: *Индекс подвижности солей (2.39–2.48) (R_f) отсутствует; на хроматографической пластинке их пятна наблюдаются на старте.

Признаком образования солей – оксалатов и цитратов (2.39–2.48), содержащих карбонильные группы, в ИК-спектрах служат полосы валентных колебаний $\nu_{C=O}$ в области 1700–1720 см^{-1} , а также полосы валентных колебаний аммонийной связи $\nu_{N(+)-H}$ в районе 2400–2700 см^{-1} (таблица 13).

Таблица 13 – Инфракрасные спектры оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.48)

| № соед. | Валентные колебания связей, ν , см^{-1} | | | | | |
|---------|--|-------------|-------------|-----------------|-------------|----------------|
| | $\nu_{C=O}$ | $\nu_{C=N}$ | $\nu_{C=C}$ | ν_{Csp^3-H} | ν_{C-O} | $\nu_{N(+)-H}$ |
| 2.39 | 1700 | 1638 | 1600 | 3008 | 1322 | 2400–2900 |
| 2.40 | 1720 | 1645 | 1600 | 3065 | 1324 | 2400–2900 |
| 2.41 | 1710 | 1643 | 1600 | 3061 | 1323 | 2400–2900 |
| 2.42 | 1715 | 1644 | 1600 | 3058 | 1323 | 2400–2900 |
| 2.43 | 1710 | 1646 | 1601 | 3060 | 1324 | 2400–2900 |
| 2.44 | 1700 | 1692 | 1597 | 2944 | 1227 | 2400–2700 |
| 2.45 | 1717 | 1717 | 1599 | 3080 | 1227 | 2400–2775 |
| 2.46 | 1700 | 1613 | 1448 | 3060 | 1230 | 2400–2750 |
| 2.47 | 1720 | 1700 | 1598 | 3060 | 1231 | 2400–2700 |
| 2.48 | 1710 | 1693 | 1597 | 3080 | 1229 | 2400–2700 |

Таблица 14 – Спектры ^1H ЯМР оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.48)

| № соед. | Химический сдвиг, δ , м.д. | | | | | | | |
|---------|-----------------------------------|---------------------|-----------------------|--|----------------|-------------------------------------|------------|--------------------------------|
| | $\alpha\text{-CH}_2$ | $\beta\text{-CH}_2$ | $N(+)(\text{CH}_2)_2$ | $(\text{CH}_2)_3$ (11, 16); $Y(\text{CH}_2)_2$ | OCH_2 | $\text{COH}(\text{CH}_2)_2$ (16-20) | C_{sp^2} | $N(+)\text{H}$; COOH |
| 2.39 | | | | | | | | |
| 2.40 | 2,50 | 2,99 | 3,21 | 1,57; 1,64; 1,70 | 2,09 | - | 7,00-7,70 | 8,70 |
| 2.41 | 3,10 | 3,77 | 3,65 | 3,55 | 2,35 | - | 6,90-8,10 | 8,90 |
| 2.42 | 3,10 | 3,77 | 3,65 | 3,00 | 2,80 | - | 6,80-8,10 | 9,00 |
| 2.43 | 2,66 | 2,87 | 3,32 | 3,20 | 2,75 | - | 6,78-7,25 | 8,97; 9,30 |
| 2.44 | 2,38 | 3,00 | 3,30 | 1,57; 1,64; 1,70 | 3,32 | 2,60 м | 7,20-7,90 | 11,90 |
| 2.45 | 2,35 | 3,10 | 3,70 | 3,30 | 3,30 | 2,63 м | 6,90-7,80 | 10,20 |
| 2.46 | 2,38 | 2,80 | 3,35 | 3,30 | 3,30 | 2,63 м | 7,10-7,90 | 11,90 |
| 2.47 | 3,06 | 3,23 | 3,32 | 3,13 | 3,32 | 2,63 м | 6,80-7,80 | 11,50 |
| 2.48 | 3,10 | 3,35 | 3,35 | 3,35 | 3,35 | 2,66 м | 7,05-8,24 | 12,00 |

В спектрах ^1H ЯМР солей 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.48) установлены сигналы протонов групп, которые отвечают структурам оксалатов и цитратов. У полученных солей 1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.48) наблюдаются низкопольные сигналы протонов групп $N(+)\text{N}$ и COOH в области δ 8,70-12,00 м.д. Также в спектрах ^1H ЯМР цитратов имеется характерный мультиплетный сигнал протонов двух метиленовых групп цитрат аниона в области δ 2,60-2,66 м.д. (таблица 14).

Можно заключить, что реакция взаимодействия исходных 1,2,4-оксадиазинов с растворами щавелевой и лимонной кислот (взятых в эквивалентном соотношении) в ацетоне происходит превращение нерастворимых в воде 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-

оксадиазинов в водорастворимые биологически доступные соли – оксалаты и цитраты.

2.4 Данные биоинформатики O-ароил β-аминопропиоамидоксимов, 1,2,4-оксадиазолов и 1,2,4-оксадиазинов

В последние годы при поиске новых мультитаргетных препаратов, обладающих плеiotропным действием, широко используются методы компьютерного конструирования лекарств [103–104]. На основе компьютерного прогноза определяют наиболее перспективные направления фармакологических исследований синтезированных и планируемых к синтезу органических соединений; устанавливают наиболее вероятные фармакологические мишени, воздействие на которые приводит к желательным фармакотерапевтическим эффектам; находят новые области применения для известных лекарственных препаратов [105–106].

Анализ биологического потенциала синтезированных соединений *in silico*. В настоящее время имеется большое число свободно и коммерчески доступных компьютерных ресурсов, позволяющих проводить компьютерное прогнозирование биологических свойств соединений (активности) на основе их структуры, описанной в виде дескрипторов. Чтобы определить наиболее перспективные направления для экспериментальных исследований синтезированных соединений, мы решили использовать *in silico* подход. Существует несколько подходов инструментов, которые могут предоставить для оценки вероятной биологической активности для лекарственноподобных соединений на основе методов оценки структурного сходства или методов машинного обучения. Исходной информацией являются структурные формулы анализируемых веществ. Информацию вводим в виде MOL файлов (для одного соединения) или в виде файла SDF (для всех 15 соединений). Мы подготовили такие файлы с помощью программы ISIS Draw и PASS SDF Creator [107–108].

Мы попытались определить, являются ли синтезированные соединения новыми или они уже известны и доступны в ChemSpider [109]. ChemSpider свободно распространяемая химическая база данных, обеспечивающая доступ к более чем 29 млн. структур из сотен источников данных. Из 15-ти синтезированных соединений ни одна структура не была найдена.

Во-вторых, мы попытались найти синтезированные соединения среди известных химических веществ в различных химических базах данных, использующих CSLS (ChemicalStructureLookupService) [110]. В этом поиске ни одно из, *in silico* тестируемых, соединений из групп O-ароил-O-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.9–2.13), 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38) не было найдено. Затем мы попытались найти аналогичные структуры внутри базы данных Integrity (Thomson Reuters) [111]. Как показал проведенный анализ, схожие структуры отсутствуют.

Предсказание биологической активности 15 синтезированных нами соединений (2.9–2.13), (2.14–2.18), (2.34–2.38) с помощью компьютерной программы PASS показало следующие результаты [112-113].

Таблица 15 – Структуры и прогнозируемые активности для изучаемых соединений О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.9–2.13), 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.14–2.18) и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38)

| № | Структура | Предсказание спектров активности | Pa, %* | Pi, %* |
|------|---------------------------------|---|----------------------------|---------------------------------|
| | | | | |
| 2.9 | X = <i>p</i> -CH ₃ O | Phobic disorders treatment Antiprotozoal Antiprotozoal (Plasmodium) Fibrinolytic Antineurotic | 69 62 57 54 51 | 6,1 1,1 1,2 7,3 8,1 |
| 2.10 | X = <i>p</i> -CH ₃ | Phobic disorders treatment Antiprotozoal Antiprotozoal (Plasmodium) Antieczematic Kidneyfunctionstimulant | 74 64 57 60 53 | 4,2 1 1,2 6 5,6 |
| 2.11 | X = H | Phobic disorders treatment Antiprotozoal Antiprotozoal (Plasmodium) Kidneyfunctionstimulant | 82 66 59 52 | 1,8 0,9 1 6 |
| 2.12 | X = <i>p</i> -Br | Antiprotozoal Phobic disorders treatment Antiprotozoal (Plasmodium) Kidneyfunctionstimulant | 65 67 59 54 | 0,9 6,9 1 5 |
| 2.13 | X = <i>m</i> -Cl | Phobic disorders treatment Antiprotozoal Antiprotozoal (Plasmodium) Antineurotic | 86 68 63 54 | 0,9 0,7 0,8 6,9 |
| | | | | |
| 2.14 | X = <i>p</i> -CH ₃ O | Cognition disorders treatment Antineurotic Anxiolytic Psychotropic | 58 55 45 47 | 0,9 6,7 3 5,4 |
| 2.15 | X = <i>p</i> -CH ₃ | Cognition disorders treatment Antidyskinetic Antialcoholic Phobic disorders treatment | 60 53 48 57 | 0,8 3,8 0,5 11 |
| 2.16 | X = H | Cognition disorders treatment Phobic disorders treatment Anxiolytic Psychotropic | 67 70 60 60 | 0,5 6 1,4 2,8 |
| 2.17 | X = <i>p</i> -Br | Cognition disorders treatment Antialcoholic Anxiolytic Antineurotic | 61 49 50 54 | 0,8 0,5 2,3 7 |
| 2.18 | X = <i>m</i> -Cl | Phobic disorders treatment Cognition disorders treatment Psychotropic Antialcoholic | 80 62 58 54 | 2,4 0,7 3,1 0,4 |

| | | | | |
|------|--|---|----------------------------|--------------------------------|
| 2.34 | | Autoimmune disorders treatment Phobic disorders treatment Antineurotic Cognition disorders treatment Antidyskinetic | 75 69 49 38 41 | 0,5 6,2 9 3,7 7,1 |
| 2.35 | | Phobic disorders treatment Autoimmune disorders treatment Antineurotic Genital warts treatment Vasoprotector | 85 76 58 42 31 | 1,2 0,5 5,8 19,9 9 |
| 2.36 | | Autoimmune disorders treatment MAP-kinase-activated kinase inhibitor Tumour necrosis factor alpha release inhibitor Phobic disorders treatment | 82 66 65 56 | 0,5 0,2 0,5 14 |
| 2.37 | | Autoimmune disorders treatment Antineurotic Phobic disorders treatment Genital warts treatment Psychotropic | 72 57 60 40 39 | 0,5 6 10 22,2 7,9 |
| 2.38 | | Genital warts treatment Autoimmune disorders treatment Phobic disorders treatment Kidney function stimulant | 88 71 40 29 | 0,9 0,6 20 22 |

Таблица 16 – Список наиболее типичных активностей, прогнозируемых для изучаемых соединений с наибольшей вероятностью

| Активности | Среднее процентное показание | Номера соединений |
|--------------------------------|------------------------------|---|
| Phobic disorders treatment | 66 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38 |
| Antineurotic | 48,6 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.34, 2.35, 2.37, 2.38 |
| Antidyskinetic | 40 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.34, 2.35, 2.37 |
| Kidney function stimulant | 36,8 | 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.34, 2.35, 2.38 |
| Antialcoholic | 38 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18, 2.34, 2.37 |
| Antiprotozoal | 65 | 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18 |
| Cognition disorders treatment | 46,8 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38 |
| Antiprotozoal (Plasmodium) | 59 | 2.14, 2.15, 2.16, 2.17, 2.18 |
| Psychotropic | 43,8 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.34, 2.35, 2.37 |
| Anxiolytic | 42,7 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13, 2.34, 2.37 |
| Diabetic neuropathy treatment | 29,3 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.13, 2.14, 2.15, 2.16, 2.18, 2.34, 2.37 |
| Analgesic | 48 | 2.9, 2.10, 2.11, 2.12, 2.13 |
| Autoimmune disorders treatment | 66,3 | 2.15, 2.34, 2.35, 2.36, 2.37, 2.38 |

Программа PASS для производных О-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазинов прогнозирует противотуберкулезную активность с невысокой вероятностью. Как известно [Филимонов Д.А., Дружиловский Д.С., Лагунин А.А., Глориезова Т.А., Рудик А.В., Дмитриев А.В., Погодин П.В., Поройков В.В. Компьютерное

прогнозирование спектров биологической активности химических соединений: возможности и ограничения. *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1 (1), e00004. DOI:10.18097/bmcrm00004], результаты оценки вероятности наличия конкретной активности у изучаемого соединения в программе PASS зависят от схожести его структуры на структуру веществ, представленных в обучающей выборке, которые проявляют соответствующую активность. Таким образом, низкая вероятность проявления синтезированными нами соединениями противотуберкулезной активности свидетельствует о сравнительно высокой новизне наших молекул по отношению к известным противотуберкулезным веществам. Это также подтверждается и тем, что при поиске в базах данных ChemSpider, CSLS и Integrity ни одной из изучаемых нами молекул выявлено не было.

С высокой вероятностью прогнозируются такие виды активности как: лечение фобических расстройств, противоневротическое, антидискинетическое, стимулирующее функцию почек и антиалкогольное действие. Эти виды активности могут стать предметом дальнейших экспериментальных исследований.

2.5 Биологическая активность производных β -аминопропиоамидоксимов

Определение *in vitro* противотуберкулезных свойств соединений (2.4–2.18, 2.34–2.48) с определением бактерицидной активности выполнено в Референс-лаборатории Национального центра проблем туберкулеза РК. *In vitro* бактерицидная противотуберкулезная активность оценивалась как бактерицидная и бактериостатическая на жидкой среде Соттона на 4^x штаммах: чувствительном штамме *M. tuberculosis* H37Rv и на трех диких штаммах *M. tuberculosis*, выделенных от больных, типированных как I – чувствительный к рифампицину, II – многолекарственноустойчивый (MDR) – устойчивый к рифампицину и изониазиду; III – полирезистентный, устойчивый к двум препаратам (рифампицину и к этамбутолу или к стрептомицину)]; бактерицидная активность рифампицина SV (МПК) на чувствительных штаммах *M. tuberculosis* H37Rv и I равна 1 мкг/мл, а на устойчивых диких штаммах *M. tuberculosis* II и III – 2 мкг/мл.

При исследовании действия рифампицина на эти штаммы в жидкой среде, выявлено, что он обладает бактерицидной активностью на чувствительные штаммы в концентрации 1 мкг/мл, а на мультирезистентным штаммы в концентрации 2 мкг/мл.

Исследование противодиабетической активности выполнено в Лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии и фармации Назарбаев Университета. Проведено *in vitro* тестирование ряда производных β -аминопропиоамидоксимов в концентрации 1,0 мкг/мл на противодиабетическую активность на микропланшетных, безклеточных тест-системах по ингибированию ферментов α -амилазы и α -глюкозидазы. Препаратом сравнения являлась акарбоза.

Таблица 17 – *In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг гидрохлоридов О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.4, 2.7–2.8), О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимов (2.9–2.10, 2.12–2.13) и 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов (2.15, 2.17–2.18)

| № соед. | | 2.4 | 2.7 | 2.8 | 2.9 | 2.10 | 2.12 | 2.13 | 2.15 | 2.17 | 2.18 |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------|---------|--------|--------------|---------------|-------------|---------------|------------|--------|------|
| LD ₅₀ , мг/кг | | - | - | - | 800±2,4 5 | 1430± 35,6 | 325±7 ,8 | 1050±2 5,6 | - | - | - |
| <i>In vitro</i> анти-ТВ, мкг/мл | <i>M. tb</i> H37Rv | 2 | 2 | 5 | 2 | 10 | 2 | 5 | 2 | 0,01 | 0,01 |
| | MDR <i>M. tb</i> | 10 | 20 | 50 | 10 | - | 20 | 50 | 2 | 0,01 | 0,01 |
| <i>In vitro</i> анти-D, % | α-амилазная активность | 55±3,6 | 62±14,1 | 51±7,2 | 57±9,9 | 42±4, 2 | 30±19 ,0 | 31±3,8 | 43±3, 0 | 51±9,1 | 0 |
| | α-глюкозидазная активность** | - | - | - | 97,4 | 99,2 | 93,7 | 88,9 | 67,2 | 68,7 | 67,2 |

Препараты (2.4), (2.7), (2.9), (2.12) в концентрации – 2,0 мкг/мл и (2.13) в концентрации – 5,0 мкг/мл подавляют рост чувствительных штаммов. Подавляют рост лекарственноустойчивых штаммов в концентрации 10,0 мкг/мл препараты (2.4), (2.9) в концентрации 20,0 мкг/мл – препараты (2.7) и (2.12), в концентрации 50,0 мкг/мл препараты (2.8), (2.12), (2.13). Не обладает бактерицидной активностью по отношению к мультирезистентным штаммам препарат (2.10) [114–115].

In vitro противодиабетическая активность О-ароил-β-аминопропиоамидоксимов и 5-замещенный фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,3-оксадиазолов проверялась при использовании стандартного метода, заключающегося в проверке ингибирования α-амилазной активности.

Наиболее высокую ингибиторную активность в отношении α-амилазы, превышающую 50%, проявили образцы (2.4), (2.7), (2.9). Половинной ингибиторной активностью в отношении α-амилазы обладают образцы (2.8), (2.17). Соединения (2.12), (2.13), (2.10), (2.15) показали умеренную ингибиторную активность, которая составила от 27% до 43% ингибирования. Отсутствует ингибиторная активность у соединений (2.18).

Величина ингибиторной активности акарбозы не превысила стандартную активность в отношении α-амилазы и составила 71%.

Руководствуясь интересными *in vitro* противотуберкулезными и противодиабетическими активностями образцов соединений (2.4, 2.7–2.8, 2.9–2.10, 2.12–2.13 и 2.15, 2.17–2.18), у соединений (2.9), (2.10), (2.12), (2.13) выполнено определение острой подкожной токсичности, LD₅₀.

Таким образом, соединения (2.9), (2.10), (2.13) относятся к нетоксичной группе; (2.12) – к группе с умеренной токсичностью. В целом все соединения (2.9–2.10 и 2.12–2.13) имеют высокую *in vitro* анти-D α-глюкозидазную активность 88,9–97,4%, превышающую активность эталонного соединения – акарбозы (75,5%), при этом данный ряд соединений имеет выраженные *in vitro*

анти-ТВ свойства – на чувствительных (MIC 2–10 мкг/мл) и MDR (MIC 10>100 мкг/мл) штаммах *M. tb*.

In vitro скрининг производных 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов и цитратов 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов) в качестве противотуберкулезных кандидатов на чувствительных и МЛУ штаммах *M. tb* выявил у (2.34) и (2.37) {5-фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)]этил-6H-1,2,4-оксадиазины и цитрат 5-фенил-3-[β-(4-фенилпиперазин-1-ил)]этил-6H-1,2,4-оксадиазины (2.47)} и [цитрат 5-фенил-3-(β-бензимидазол-1-ил)этил-6H-1,2,4-оксадиазины (2.48)] среднюю бактерицидную активность в 100 и 50 мкг/мл, соответственно (таблицы 18, 20). Остальные соединения оказались неактивными. В ходе *in vitro* противодиабетического скрининга оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.48) на α-амилазную и α-глюкозидазную активность не выявлено ни одного образца из испытуемых, с ингибиторной активностью выше 50% в отношении α-амилазы и α-глюкозидазы.

Соединения под шифрами (2.39–2.40, 2.42–2.43, 2.34–2.38, 2.44–2.45, 2.47) показали умеренную ингибиторную активность в отношении α-амилазы (29–37%). Слабая ингибиторная активность (16–26%) обнаружена у соединений под шифрами (2.41, 2.48, 2.46). Величина ингибиторной активности акарбозы не превысила стандартную активность в отношении α-амилазы и составила 57,6%.

Соединения под шифрами (2.39, 2.43, 2.35, 2.36–2.37, 2.44–2.45, 2.47) в отношении α-глюкозидазы показали умеренный уровень ингибиторной активности (28–42%). Слабая ингибиторная активность (11–26%) обнаружена у соединений под шифрами (2.34, 2.38, 2.40–2.42, 2.46, 2.48) (таблицы 18–20).

Таблица 18 – *In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.34–2.38)

| № соед. | | 2.34 | 2.35 | 2.36 | 2.37 | 2.38 |
|---------------------------------|------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>In vitro</i> анти-ТВ, мкг/мл | <i>M. tb</i> H37Rv | 100 | >100 | >100 | 100 | >100 |
| | MDR <i>M. tb</i> | 100 | >100 | >100 | 100 | >100 |
| <i>In vitro</i> анти-D, % | α-амилазная активность | 29,3±0,09 | 31,5±0,09 | 33,6±0,09 | 30,3±0,12 | 33,8±0,15 |
| | α-глюкозидазная активность** | 18,4±0,19 | 38,2±0,54 | 27,5±0,18 | 40,2±0,12 | 25,4±0,25 |

Препарат акарбоза показал ингибирующую активность 57,6% в отношении α-амилазы и 72,5% в отношении α-глюкозидазы.

Таблица 19 – *In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг оксалатов 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.39–2.43)

| № соед. | | 2.39 | 2.40 | 2.41 | 2.42 | 2.43 |
|---------------------------------|--------------------|------|------|------|------|------|
| <i>In vitro</i> анти-ТВ, мкг/мл | <i>M. tb</i> H37Rv | 20 | 100 | 50 | 100 | 50 |
| | MDR <i>M. tb</i> | - | - | - | - | - |

| | | | | | | |
|------------------------------|-------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| <i>In vitro</i> анти-D, % | α-амилазная активность | 32,6±0,09 | 32,8±0,19 | 15,6±0,09 | 34,8±0,12 | 33,9±0,07 |
| | α-глюкозидазная активность | 42,4±0,12 | 26,2±0,34 | 11,2±0,12 | 15,5±0,35 | 37,2±0,23 |

Таким образом, соединения (2.39, 2.41, 2.43) имеют среднюю *in vitro* противотуберкулезную активность на чувствительных штаммах *M. tb* H37Rv в 20, 50 и 50 мкг/мл. Соединения (2.39–2.43) по отношению к мультирезистентным штаммам не активны.

Таблица 20 – *In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг цитратов 5-фенил-3-[(β-амино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазинов (2.44–2.48)

| | | | | | | |
|--|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| № соед. | | 2.44 | 2.45 | 2.46 | 2.47 | 2.48 |
| <i>In vitro</i> анти-TB, мкг/мл* | <i>M. tb</i> H37Rv | >100 | >100 | >100 | >100 | 50 |
| | MDR <i>M. tb</i> | - | - | - | - | - |
| <i>In vitro</i> анти-D, % | α-амилазная активность | 23,6±0,19 | 30,7±0,15 | 31,7±0,15 | 33,4±0,19 | 37,1±0,22 |
| | α-глюкозидазная активность** | 26,4±0,28 | 32,8±0,26 | 31,4±0,22 | 38,6±0,38 | 42,2±0,42 |

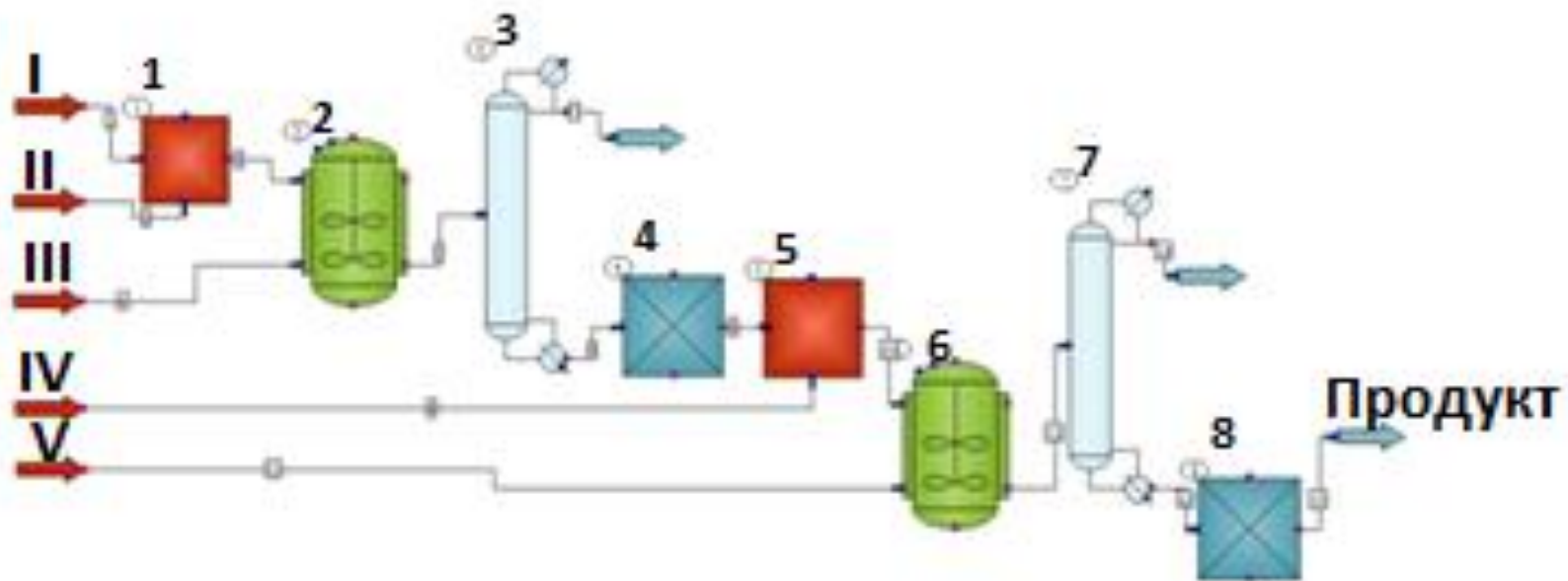
Таким образом, в ряду синтезированных нами оксалатов и цитратов выявлены соединения со средней активностью на чувствительных штаммах *M. tb* H37Rv с МИК 20–50 мкг/мл. На МЛУ (Rif^R и HA^R) штаммах *M. tb* у тестируемых соединений активность не обнаружена. Противодиабетический скрининг позволил обнаружить соединения, проявляющие умеренное ингибирование (28–42%) ферментов α-амилазы и α-глюкозидазы в сравнении с эталонным препаратом акарбозой. Ингибирующая активность препарата акарбозы в отношении α-амилазы составила 57,6%, а в отношении α-глюкозидазы – 72,5%. Выявлены соединения, которые показали комплексное *in vitro* противотуберкулезное и противодиабетическое действие: три оксалата с β-аминогруппой: пиперидин-1-ил, тиоморфолин-1-ил, бензимидазол-1-ил, и цитрат с радикалом β-(бензимидазол-1-ил).

2.6 Технологическая схема по получению основания О-ароил-β-аминоэтилпропиоамидоксима

Результаты исследования *in vivo* и *in vitro* скрининга выявили соединения одновременно обладающие двумя видами биологической активности: противотуберкулезной и противодиабетической. О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим (2.9), О-пара-толуил-β-пиперидинопропиоамидоксим (2.10), О-пара-бром-β-пиперидинопропиоамидоксим (2.12), О-мета-хлор-β-пиперидинопропиоамидоксим (2.13) и 5-пара-Вг-фенил-3-[β-(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол. В связи с этим, мы рекомендуем пускать его в промышленных масштабах. На основании полученных данных, которые проявили высокую биологическую активность была разработана технологическая схема по получению О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (рисунок 2.9).

Процесс получения основания О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.9) осуществляется следующим образом:

О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим гидрохлорид (2.4) I, дистиллированная вода II подаются в мешалку (1). Затем после перемешивания они направляются в реактор (2) добавляется K₂CO₃ III, где происходит основная реакция. Полученный раствор подается в делитель (3), где раствор фильтруется. Далее отфильтрованный осадок подается в сушилку (4), а фильтрат убирается. Осушенный осадок далее поступает в мешалку (5) добавляется абсолютированный этанол IV, растворенное вещество поступает в реактор (6), подается дистиллированная вода V, где происходит переосаждение получаемого осадка, далее раствор подается в делитель (7) где раствор фильтруется. Полученный осадок подается в сушилку (8) где мы получаем наш основной продукт основания О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим (2.9) а фильтрат убирается.

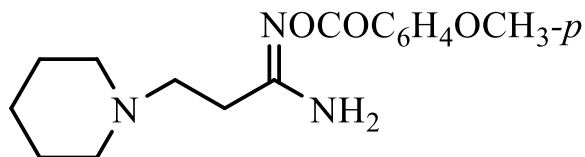


1, 5 – мешалка; 2, 6 – реактор; 3, 7 – делитель; 4, 8 – сушилка.

Рисунок 9 – Технологическая схема процесса получения продуктов *O-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима* (2.9)

Характеристика продукта

1. *O*-*para*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим

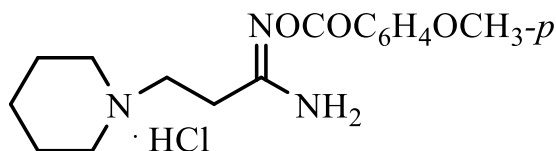


Эмпирическая формула $C_{16}H_{23}N_3O_3$

Молекулярная масса 305; белое вещество; $t_{пл.}$ 96°C.

Характеристика сырья

1. *O*-*para*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим гидрохлорид



Эмпирическая формула $C_{16}H_{24}ClN_3O_3$

Молекулярная масса 341,5; белое вещество; $t_{пл.}$ 146°C.

2. Дистиллированная вода

Эмпирическая формула H_2O

Молекулярная масса 18; $t_{кип.}$ 100°C.

3. K_2CO_3

Молекулярная масса 138,2; $\rho=2,44$ г/см³; $t_{пл.}$ 891°C.

4. Абсолютированный этанол

Эмпирическая формула C_2H_5OH

Молекулярная масса 46; $\rho=0,78$ г/см³; $t_{кип.}$ 78,4°C.

Материальный баланс

Для получения *O*-*para*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима по предлагаемой технологической схеме использована реакция нейтрализации гидрохлорида *O*-*para*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима с применением поташа.

Представленная установка рассчитана на получение *O*-*para*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима с ежегодным выходом продукта 100 кг/год. Возьмем за число рабочих дней 289 дней в году. Таким образом, суточная

производительность готового продукта *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима по формуле:

$$\frac{100 \text{ кг}}{289 \text{ дней}} = 0,346 \text{ кг/сут} \quad (1)$$

Далее найдем количество *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима за час по формуле:

$$\frac{0,346 \text{ кг/сут}}{8 \text{ ч}} = 0,043 \text{ кг/ч} \quad (2)$$

При производстве *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима применяемые растворители, в соответствии с принципами зеленой химии, должны подвергаться повторному использованию и очистке.

Единственным критерием для расчета материального баланса для ТОС является конверсия 77,4%, что представляет собой технический выход который удалось достичь в ходе выполнения эксперимента.

То есть теоретическая масса выходящего продукта рассчитывается на стадии нейтрализации гидрохлорида *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима поташом по формуле:

$$\frac{0,043 \text{ кг/ч} * 77,4\%}{100\%} = 0,033 \text{ кг/ч} \quad (3)$$

Сырье:

1. Масса *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима гидрохлорида, растворителя (этанол), воды рассчитывается на количество вещества *O*-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима по формулам:

O-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксим гидрохлорид:

$$\frac{341,5 \text{ г/моль} * 0,043 \text{ кг/ч}}{305 \text{ г/моль}} = 0,048 \text{ кг/ч} \quad (4)$$

2. Масса K_2CO_3 :

$$\frac{138,2 \text{ г/моль} * 0,033 \text{ кг/ч}}{305 \text{ г/моль}} = 0,015 \text{ кг/ч} \quad (5)$$

3. Масса воды: если 110 кг K_2CO_3 растворимо в 100 л H_2O , то для растворения 0,015 кг K_2CO_3 необходимо 0,014 л/ч воды:

$$V = \frac{0,015 \text{ кг/ч} \cdot 100 \text{ л/кг}}{110 \text{ л/кг}} = 0,014 \text{ л/ч или } m = 0,014 \text{ кг/ч} \quad (6)$$

или $m = 0,014 \text{ кг/ч}$

4. *Масса этанола для перекристаллизации:* растворимость *О-пара*-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима в этаноле при температуре кипения составляет 0,236 кг/л, значит необходимо 0,14 л/ч этанола:

$$V = \frac{0,033 \text{ кг/ч} \cdot 1 \text{ л/кг}}{0,236 \text{ л/кг}} = 0,14 \text{ л/ч}$$

или $m = \rho \cdot V = 0,79 \text{ кг/л} \cdot 0,14 \text{ л/ч} = 0,11 \text{ кг/ч} \quad (7)$

Таким образом, составим материальный баланс для реактора нейтрализации гидрохлорида *О-пара*-анизоил-β-пиперидинопропио-амидоксима (таблица 21).

Таблица 21 – Материальный баланс основных потоков сырья и продуктов в реакторе тонкого органического синтеза, кг/г

| № | Вещество | М, кг/моль | Вход | | Выход | |
|-------|--|---------------|-------|------------|-------|------------|
| | | | м, кг | v, моль | м, кг | v, моль |
| 1 | <i>О-пара</i> -анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксим гидрохлорид | 341,5 | 111,0 | 0,3 | 1,7 | 0,05 |
| 2 | Дистиллированная Н ₂ О | 18,0 | 32,4 | 1,8 | 32,4 | 1,8 |
| 3 | К ₂ СО ₃ | 138,2 | 34,6 | 0,3 | 7,7 | 0,1 |
| 4 | <i>О-пара</i> -анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима | 305,0 | 0 | 0 | 100,7 | 0,3 |
| 5 | Абсолютированный С ₂ Н ₅ ОН | 46,0 | 254,4 | 5,5 | 254,4 | 5,5 |
| 6 | Хлорид калия | 74,6 | 0 | 0 | 14,5 | 0,2 |
| 7 | Углекислота | 62,0 | 0 | 0 | 12,0 | 0,2 |
| Итого | | | 432,3 | 7,9 | 432,3 | 7,9 |

Материальный баланс в реакторе достигается за счет технологий тонкого органического синтеза в реакторе типа ИС:

1. Для предотвращения испарения растворителей используется обратный холодильник, встроенный в реактор;

2. Для выделения перекристаллизованного продукта из растворителя используется фильтрование.

3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК-спектры получены на приборе NICOLET 5700 FT-IR в таблетках KBr. Спектроскопия ЯМР ^1H выполнялась в DMSO-d_6 на приборе AvanceIII 500 МГц (11,74 Tesla) с внутренним стандартом гексаметилдисиланом (ГМДС; δ 0,05 м.д.); температура проведения 25°C . Ход реакции проводился с помощью ТСХ на пластинках Sorbfil (ЗАО Сорбполимер) с нанесенным сорбентом – слоем силикагеля СТХ-1А, зернением 5-17 мкм, УФ индикатором УФ-254 в системе этанол:бензол – 3:1. Растворители, которые применялись в синтезе и при перекристаллизации соединений (EtOH, *i*-PrOH), а также растворители, применяемые для ТСХ (EtOH, бензол) были очищены по стандартным методикам.

Синтез исходных β -аминопропиоамидоксимов (2.29–2.32) описан в работах: β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксим (2.29) [116]; β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксим (2.30) [117]; β -[4-фенилпиперазин-1-ил]пропиоамидоксим (2.31) [118]; β -(бензими-дазол-1-ил)пропиоамидоксим (2.32) [119].

Раствор HCl в диэтиловом эфире приготовлен непосредственно перед синтезами соединений (2.24–2.28). Газообразный HCl получали при добавлении концентрированной H_2SO_4 к NaCl. Газообразный HCl высушивали пропусканием через ловушку с концентрированной H_2SO_4 и затем насыщали им абсолютированный диэтиловый эфир.

3.1 Синтез β -аминопиперидинопропиоамидоксима

Синтез β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима («one-pot») (2.3). 15,00 г (0,176 моль) свежеперегнанного пиперидина, растворенного в 50 мл абсолютированного EtOH поместили в трехгорлую колбу, оснащенную обратным холодильником; при перемешивании охлаждали колбу в бане с холодной водой до 15°C прикапывали 9,35 г (0,176 моль) свежеперегнанного акрилонитрила в 20 мл абсолютированного EtOH. Реакционной смеси позволяли нагреться до к.т. и перемешивали в течение 15 ч. После окончания первой стадии синтеза – исчезновения исходного пиперидина на ТСХ (R_f 0,22) – при перемешивании прикапывали 12,23 г (0,176 моль) гидрохлорида гидроксилamina; затем реакционную смесь охлаждали до 10°C и прикапывали раствор $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$, который получали из 4,05 г (0,176 моль) металлического Na и 50 мл абсолютированного EtOH. Реакционную смесь перемешивали с контролем ТСХ при комнатной температуре 20 ч в течение двух дней, после окончания реакции отфильтровали выпавший осадок, представляющий собой смесь β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима и NaCl.

Фильтровали осадки (2.3), образующиеся в фильтрате при стоянии в холодильнике и при последующем упаривании фильтрата. Также собирали осадки амидоксима (2.3), выделяющиеся при экстрагировании смеси β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима и NaCl в аппарате Сокслета высушенным бензолом. Осадки β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима объединили и

перекристаллизовали из *i*-PrOH. Масса β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) составила 19,00 г (63%), т.пл. 136°C. R_f 0,11 (этанол:бензол, 3:1). Найдено, %: С 56,55; Н 10,37; N 24,45. $C_8H_{17}N_3O$. Вычислено: С 56,11; Н 10,01; N 24,54. В ИК, ν , cm^{-1} : 3153, 3297, 3486; 1660; 1378; 1130. ЯМР 1H , δ , м.д.: 1,36 м и 1,45 м [6H, $(CH_2)_3$]; 2,09 т (2H, α - CH_2); 2,41 т (2H, β - CH_2); 2,32 м (4H, $N(CH_2)_2$); 5,34 (2H, NH_2); 7,05 (1H, OH).

3.2 Получение гидрохлоридов *O*-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов и соответствующих им оснований (таблица 1)

Синтез гидрохлорида O-пара-анизоил- β -пиперидинопропиоамидоксима (2.4). 1г (0,0058 моль) β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) растворяли в 20 мл сухого осушенного хлороформа и при к.т.при перемешивании по каплям добавляли 0,99 г (0,0058 моль) хлорангидрида анисовой кислоты в 5 мл осушенного хлороформа. По мере прибавления образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к.т.в течение 20 ч. Образовавшийся продукт реакции отфильтровали. Масса продукта 1,9 г (95%) т. пл. 152°C; R_f 0,71 (этанол:бензол, 4:1).

Синтез гидрохлорида O-пара-толуил- β -пиперидинопропиоамидоксима (2.5). В 3-х горлую колбу, снабженную обратным холодильником и мешалкой, помещали 1 г (0,0058 моль) β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) растворяли в 20 мл сухого осушенного хлороформа и при к.т.при перемешивании по каплям добавляли 0,928 г 0,794 мл (0,0058 моль) хлорангидрида анисовой кислоты в 5 мл осушенного хлороформа. По мере прибавления образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к.т.в течение 20 ч. Образовавшийся продукт реакции отфильтровали. Масса продукта 1,62 г (94%) т.пл. 160°C; R_f 0,76 (этанол:бензол, 4:1).

Синтез гидрохлорида O-бензоил- β -пиперидинопропиоамидоксима (2.6). 1г (0,0058 моль) β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) растворяли в 20 мл сухого осушенного хлороформа и при к.т.при перемешивании по каплям добавляли 0,696 г 0,843 мл (0,0058 моль) хлорангидрида бензойной кислоты в 5 мл осушенного хлороформа. По мере прибавления образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к.т.в течение 20 ч. Образовавшийся продукт реакции отфильтровали. Масса продукта 1,77 г (98%) т.пл. 136°C; R_f 0,73 (этанол:бензол, 4:1).

Синтез гидрохлорида O-р-бром- β -пиперидинопропиоамидоксима (2.7). 1 г (0,0058 моль) β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) растворяли в 20 мл сухого осушенного хлороформа и при к.т.при перемешивании по каплям добавляли 1,27 г (0,0058 моль) хлорангидрида *para*-бром бензойной кислоты в 5 мл осушенного хлороформа. По мере прибавления образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к.т.в течение 20 ч. Образовавшийся продукт реакции отфильтровали. Масса продукта 1,74 г (77%) т.пл. 162°C; R_f 0,44 (этанол:бензол, 4:1).

Синтез гидрохлорида О-т-хлор-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.8). 1 г (0,0058 моль) β-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима(2.3) растворяли в 20 мл сухого осушенного хлороформа и при к.т.при перемешивании по каплям добавляли 1,02 г 0,75 мл (0,0058 моль) хлорангидрида *мета*-хлор бензойной кислоты в 5 мл осушенного хлороформа. По мере прибавления образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к.т.в течение 20 ч. Образовавшийся продукт реакции отфильтровали. Масса продукта 1,7 г (93%) т.пл. 164°C; R_f 0,22 (этанол:бензол, 4:1).

Переведение гидрохлорида О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима в основание (2.9). К 0,3 г (0,0008 моль) О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.4) растворили в 5 мл дистиллированной воде и добавили 0,11 г (0,0008 моль) поташа. При перемешивании образовался белый осадок. Отфильтровали осадок получили 0,18 г (77,4%), т.пл. 70°C; R_f 0,18 (этанол:бензол, 4:1).

Переведение гидрохлорида О-пара-толуил-β-пиперидинопропиоамидоксима в основание (2.10). К 0,3 г (0,0009 моль) О- пара-толуил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.5) растворили в 5 мл дистиллированной воде и добавили 0,1 г (0,0009 моль) поташа. При перемешивании образовался белый осадок. Отфильтровали осадок получили 0,24 г (93%), т.пл. 210°C; R_f 0,73 (этанол:бензол, 4:1).

Переведение гидрохлорида О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима в основание (2.11). К 0,3 г (0,0009 моль) О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.6) растворили в 5 мл дистиллированной воде и добавили 0,12 г (0,0009 моль) поташа. При перемешивании образовался белый осадок. Отфильтровали осадок получили 0,23 г (93%), т.пл. 60°C; R_f 0,25 (этанол:бензол, 4:1).

Переведение гидрохлорида О-пара-бром-β-пиперидинопропиоамидоксима в основание (2.12). К 0,3 г (0,0007 моль) О-пара-бром-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.7) растворили в 5 мл дистиллированной воде и добавили 0,1 г (0,0007 моль) поташа. При перемешивании образовался белый осадок. Отфильтровали осадок получили 0,2 г (84%), т.пл. 72°C; R_f 0,22 (этанол:бензол, 4:1).

Переведение гидрохлорида О-мета-хлор-β-пиперидинопропиоамидоксима в основание (2.13). К 0,3 г (0,0008 моль) О-мета-хлор-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.8) растворили в 5 мл дистиллированной воде и добавили 0,11 г (0,0008 моль) поташа. При перемешивании образовался белый осадок. Отфильтровали осадок получили 0,21 г (86%), т.пл. 62°C; R_f 0,65 (этанол:бензол, 4:1).

3.3 Получение 5-замещенный фенил-3-(β-пиперидин-1-ил)этил-1,2,4-оксадиазолов и продуктов их перегруппировки (таблица 5)

Получение 3-[β-пиперидин-1-ил)этил]-5-пара-анизоилфенил-1,2,4-оксадиазола (2.14). К 1,04 г (0,0034 моль) О-пара-анизоил-β-пиперидинопропиоамидоксима (2.9) (основания) добавили 3 мл осушенного ДМФА,

нагревали на масляной бане при температуре 70-80°C 1,5 ч. Поставили ТСХ реакционной смеси. Отфильтровали выпавший осадок и фильтрат упарили досуха и затем промывали ацетоном. Получили 0,5 г (51%) оксадиазола (2.14). Т.пл. 224°C; R_f 0,71 (этанол:бензол, 3:1).

Получение 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-5-пара-метилфенил-1,2,4-оксадиазола (2.15). К 0,3 г (0,001 моль) *О-пара-толуил-β-пиперидинопропиоамидоксима* (2.10) (основания) добавили 10 мл осушенного ДМФА, нагревали на масляной бане при температуре 60-70°C 1,5 ч. Поставили ТСХ реакционной смеси. Отфильтровали выпавший осадок и фильтрат упарили досуха и затем промывали ацетоном. Получили 0,15 г (56,36%) оксадиазола (2.15). Т.пл. 232°C; R_f 0,65 (этанол:бензол, 3:1).

Получение 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-5-фенил-1,2,4-оксадиазола (2.16). К 0,73 г (0,0026 моль) *О-бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксима* (2.11) (основания) добавили 10 мл осушенного ДМФА, нагревали на масляной бане при температуре 70-80°C 1,5 ч. Поставили ТСХ реакционной смеси. Отфильтровали выпавший осадок и фильтрат упарили досуха и затем промывали ацетоном. Получили 0,29 г (43 %) оксадиазола (2.16). Т.пл. 206-220°C; R_f 0,18 (этанол:бензол, 3:1).

Получение 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-5-пара-бромфенил-1,2,4-оксадиазола (2.17). К 0,98 г (0,0027 моль) *О-пара-бром-β-пиперидинопропиоамидоксима* (2.12) (основания) добавили 3 мл осушенного ДМФА, нагревали на масляной бане при температуре 70-80°C 1,5 ч. Поставили ТСХ реакционной смеси. Отфильтровали выпавший осадок и фильтрат упарили досуха и затем промывали ацетоном. Получили 0,66 г (70,37%) оксадиазола (2.17). Т.пл. 230-240°C; R_f 0,68 (этанол:бензол, 3:1).

Получение 3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-5-мета-хлорфенил-1,2,4-оксадиазола (2.18). К 2,07 г (0,0066 моль) *О-мета-хлор-β-пиперидинопропиоамидоксима* (2.13) (основания) добавили 3 мл осушенного ДМФА, нагревали на масляной бане при температуре 70-80°C 1,5 ч. Поставили ТСХ реакционной смеси. Отфильтровали выпавший осадок и фильтрат упарили досуха и затем промывали ацетоном. Получили 1,43 г (74,32%) оксадиазола (2.18). Т.пл. 208-222°C; R_f 0,81 (этанол:бензол, 3:1).

(а) *Гидролиз 5-пара-метоксифенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в воде с образованием пара-метоксибензоата 2-амино-1-аза-стиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.19а). 0,5 г (0,0017 моль) *5-пара-метоксифенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола* (2.14) растворили в 5 мл дистиллированной воды. Раствор оставляли при к.т.с контролем ТСХ через один день. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,60. Через 14 дней в водном растворе с выходом 0,35 г (0,0011 моль) (68%) и т. пл. 228°C образован осадок *пара-анизоилбензоата* (2.19а), имеющий R_f 0,68.

(а) *Гидролиз 5-пара-толил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в воде с образованием пара-метилбензоата 2-амино-1-аза-стиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.20а). 0,5 г (0,0018 моль) *5-пара-метилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола* (2.15) растворили в 5 мл дистиллированной воды. Раствор оставляли при к.т.с контролем ТСХ через один день. Пятно исходного

1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,65. Через 14 дней в водном растворе с выходом 0,39 г (0,0013 моль) (75%) и т. пл. 224°C образован осадок *пара*-метилбензоата (2.20а), имеющий R_f 0,78.

(а) *Гидролиз 5-бензоилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в воде с образованием бензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.21а). 0,5 г (0,0019 моль) 5-бензоилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.16) растворили в 5 мл дистиллированной воды. Раствор оставляли при к.т.с контролем ТСХ через один день. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,63. Через 14 дней в водном растворе с выходом 0,35 г (0,0012 моль) (67%) и т. пл. 222°C образован осадок бензоата (2.21а), имеющий R_f 0,70.

(а) *Гидролиз 5-пара-бромфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в воде с образованием пара-бромбензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.22а). 0,5 г (0,0015 моль) 5-пара-бромфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.17) растворили в 5 мл дистиллированной воды. Раствор оставляли при к.т.с контролем ТСХ через один день. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,47. Через 7 дней в водном растворе с выходом 0,27 г (0,0007 моль) (55%) и т. пл. 238°C образован осадок *пара*-бромбензоата (2.22а), имеющий R_f 0,58.

(а) *Гидролиз 5-мета-хлорфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в воде с образованием мета-хлорбензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.23а). 0,5 г (0,0017 моль) 5-мета-хлорфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.18) растворили в 5 мл дистиллированной воды. Раствор оставляли при к.т.с контролем ТСХ через один день. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,56. Через 7 дней в водном растворе с выходом 0,51 г (0,0016 моль) (98%) и т. пл. 216°C образован осадок мета-хлорбензоата (2.23а), имеющий R_f 0,68.

(б) *Гидролиз 5-пара-анизоил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в ДМФА с эквивалентным количеством воды с образованием пара-метоксибензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.19б). 0,5 г (0,0017 моль) 5-пара-анизоил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.14) растворили в 5 мл ДМФА и прикапали дистиллированную воду. Раствор нагревали при 60°C с контролем ТСХ 1 ч. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,60. Через 6 ч наблюдали переход исходного 1,2,4-оксадиазола в *пара*-метоксибензоат 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония. После отгонки растворителей в вакууме водоструйного насоса и обработки органического остатка диэтиловым эфиром с выходом 0,39 г (0,0012 моль) (75%) и т. пл. 224°C отфильтрован осадок *пара*-метоксибензоата (2.19б), имеющий R_f 0,78.

(б) *Гидролиз 5-пара-толуил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в ДМФА с эквивалентным количеством воды с образованием пара-метилбензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония* (2.20б). 0,5 г (0,0018 моль) 5-пара-толуил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.15) растворили в 5 мл ДМФА и прикапали 0,4 мл дистиллированной воды. Раствор нагревали при 60°C с контролем ТСХ 1 ч. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,65. Через 6 ч наблюдали переход исходного 1,2,4-

оксадиазола *пара*-метилбензоат 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония. После отгонки растворителей в вакууме водоструйного насоса и обработки органического остатка диэтиловым эфиром с выходом 0,36 г (0,0012 моль) (64%) и т.пл. 240°C отфильтрован осадок *пара*-метилбензоата (2.20б), имеющий R_f 0,75.

(б) Гидролиз 5-бензоил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в ДМФА с эквивалентным количеством воды с образованием бензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония (2.21б). 0,5 г (0,0019 моль) 5-бензоил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.16) растворили в 5 мл ДМФА и прикапали 0,7 мл дистиллированной воды. Раствор нагревали при 60°C с контролем ТСХ 1 ч. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,63. Через 6 ч наблюдали переход исходного 1,2,4-оксадиазола в бензоат 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония. После отгонки растворителей в вакууме водоструйного насоса и обработки органического остатка диэтиловым эфиром с выходом 0,38 г (0,0013 моль) (73%) и т.пл. 226°C отфильтрован осадок бензоата (2.21б), имеющий R_f 0,11.

(б) Гидролиз 5-*пара*-бромфенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в ДМФА с эквивалентным количеством воды с образованием *пара*-бромбензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония (2.22б). 0,5 г (0,0014 моль) 5-*пара*-бром-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.17) растворили в 5 мл ДМФА и прикапали 0,5 мл дистиллированной воды. Раствор нагревали при 60°C с контролем ТСХ 1 ч. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,47. Через 4 ч наблюдали переход исходного 1,2,4-оксадиазола в *пара*-бромбензоат 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония. После отгонки растворителей в вакууме водоструйного насоса и обработки органического остатка диэтиловым эфиром с выходом 0,33 г (0,0009 моль) (63%) и т. пл. 236°C отфильтрован осадок *пара*-бромбензоата (2.22б), имеющий R_f 0,75.

(б) Гидролиз 5-*мета*-хлорфенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола в ДМФА с эквивалентным количеством воды с образованием *мета*-хлорбензоата 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония (2.23б). 0,5 г (0,0017 моль) 5-*мета*-хлор-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.18) растворили в 5 мл ДМФА и прикапали 0,5 мл дистиллированной воды. Раствор нагревали при 60°C с контролем ТСХ через один час. Пятно исходного 1,2,4-оксадиазола имеет R_f 0,56. Через 4 ч наблюдали переход исходного 1,2,4-оксадиазола в *мета*-хлорбензоат 2-амино-1-аза-спиро(4.5)декан-2-ен-5-аммония. После отгонки растворителей в вакууме водоструйного насоса и обработки органического остатка диэтиловым эфиром с выходом 0,33 г (0,001 моль) (63%) и т.пл. 218°C отфильтрован осадок *мета*-хлорбензоата (2.23б), имеющий R_f на старте.

(г) Воздействие эфирного раствора HCl на 5-*пара*-метоксифенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол (2.24). 0,3 г (0,001 моль) 5-*пара*-метоксифенил-3-[(β -пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.14) с R_f 0,60 растворили в минимальном количестве абсолютного этанола. Затем до pH 2 по каплям прибавили эфирный раствор HCl. Образованный белый осадок растерли стеклянной палочкой и отфильтровали на микроворонке. Затем к

фильтрату добавили двукратный объем диэтилового эфира; при протирании стеклянной палочкой образовался белый осадок, который отфильтровали на микроворонке и объединили с первым осадком. Вес технического осадка гидрохлорида 5-пара-метоксифенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.24) составляет 0,29 г (92%); т.пл. 165°C, R_f 0,62.

(г) *Воздействие эфирного раствора HCl на 5-пара-метилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол (2.25).* 0,3 г (0,0011 моль) 5-пара-метилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.15) с R_f 0,65 растворили в минимальном количестве абсолютированного этанола. Затем до pH 2 по каплям прибавили эфирный раствор HCl. Образованный белый осадок растерли стеклянной палочкой и отфильтровали на микроворонке. Затем к фильтрату добавили двукратный объем диэтилового эфира; при протирании стеклянной палочкой образовался белый осадок, который отфильтровали на микроворонке и объединили с первым осадком. Вес технического осадка гидрохлорида 5-пара-метилфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.25) составляет 0,28 г (83%); т.пл. 170°C, R_f 0,83.

(г) *Воздействие эфирного раствора HCl на 5-фенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол (2.26).* 0,3 г (0,0010 моль) 5-фенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.16) с R_f 0,63 растворили в минимальном количестве абсолютированного этанола. Затем до pH 2 по каплям прибавили эфирный раствор HCl. Образованный белый осадок растерли стеклянной палочкой и отфильтровали на микроворонке. Затем к фильтрату добавили двукратный объем диэтилового эфира; при протирании стеклянной палочкой образовался белый осадок, который отфильтровали на микроворонке и объединили с первым осадком. Вес технического осадка гидрохлорида 5-фенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.26) составляет 0,14 г (49%); т.пл. 240°C, R_f 0,57.

(г) *Воздействие эфирного раствора HCl на 5-пара-бромфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол (2.27).* 0,3 г (0,0008 моль) 5-пара-бромфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.17) с R_f 0,47 растворили в минимальном количестве абсолютированного этанола. Затем до pH 2 по каплям прибавили эфирный раствор HCl. Образованный белый осадок растерли стеклянной палочкой и отфильтровали на микроворонке. Затем к фильтрату добавили двукратный объем диэтилового эфира; при протирании стеклянной палочкой образовался белый осадок, который отфильтровали на микроворонке и объединили с первым осадком. Вес технического осадка гидрохлорида 5-пара-бромфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.27) составляет 0,15 г (52%); т.пл. 186°C, R_f 0,81.

(г) *Воздействие эфирного раствора HCl на 5-мета-хлорфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазол (2.28).* 0,3 г (0,001 моль) 5-мета-хлорфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.18) с R_f 0,56 растворили в минимальном количестве абсолютированного этанола. Затем до pH 2 по каплям прибавили эфирный раствор HCl. Образованный белый осадок растерли стеклянной палочкой и отфильтровали на микроворонке. Затем к

фильтрату добавили двукратный объем диэтилового эфира; при протирании стеклянной палочкой образовался белый осадок, который отфильтровали на микроворонке и объединили с первым осадком. Вес технического осадка гидрохлорида 5-*мета*-хлорфенил-3-[(β-пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазола (2.28) составляет 0,2 г (96%); т.пл. 260°C, R_f 0,21.

3.4 Синтез 5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов и их фармакологически приемлемых солей (таблицы 9 и 12)

Взаимодействие β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3) с фенацилбромидом (2.33) с использованием каталитической системы (а): K_2CO_3 -18-краун-6-PhMe. К раствору 0,3 г (0,0017 моль) β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3), 0,7 г (0,0051 моль) K_2CO_3 и 0,22 г (0,00085 моль) катализатора 18-краун-6 в толуоле при перемешивании прикапывали 0,34 г (0,0017 моль) фенацилбромида в 5 мл толуола. Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 20 ч с контролем ТСХ. После добавления к реакционной смеси $CHCl_3$ выпал осадок K_2CO_3 , который отфильтровали. Фильтрат обработали диэтиловым эфиром; желтый осадок продукта реакции отфильтровали и растирали в воде; после его переосаждения водой из EtOH и осушивания на воздухе получили 0,2 г (*Z*)-*N'*-(2-оксо-2-фенилэтоксид)-3-(пиперидин-1-ил)пропанамидамида (2.33), выход 40%, т.пл. 50°C, R_f 0,78.

Взаимодействие β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3) с фенацилбромидом (2.34) с использованием каталитической системы (б): K_2CO_3 - $Pd_2(dba)_3$ -Xantphos. К раствору 0,3 г (0,0017 моль) β-пиперидинопропиоамидоксима (2.3), 0,55 г (0,004 моль) K_2CO_3 , 0,034 г (0,000038 моль) $Pd_2(dba)_3$ и 0,021 г (0,000038 моль) Xantphos в 10 мл осушенного диоксана при перемешивании прикапали 0,34 г (0,0017 моль) фенацилбромида в 5 мл осушенного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции отфильтровали осадок, промыли его $CHCl_3$, фильтраты объединили. Затем фильтрат упарили на водоструйном и масляном насосе; к остатку добавили 20 мл воды и отфильтровали осадок, который перекристаллизовали из *i*-PrOH; получили 0,27 г 1,2,4-оксадиазина (2.34), выход 73%, т.пл. 120° С, R_f 0,43.

Взаимодействие β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.29) с фенацилбромидом (2.35) с использованием каталитической системы (б) K_2CO_3 - $Pd_2(dba)_3$ -Xantphos. К раствору 0,3 г (0,0017 моль) β-(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.29), 0,55 г (0,004 моль) K_2CO_3 , 0,034 г (0,000038 моль) $Pd_2(dba)_3$ и 0,021 г (0,000038 моль) Xantphos в 10 мл осушенного диоксана прикапали 0,34 г (0,0017 моль) фенацилбромида в 5 мл осушенного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции отфильтровали осадок, промыли его $CHCl_3$, фильтраты объединили. Затем фильтрат упарили при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды и

отфильтровали осадок, который перекристаллизовали из *i*-PrOH, получили 0,34 г 1,2,4-оксадиазина (2.35), выход 59%, т. пл. 120°C, R_f 0,7.

Взаимодействие β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (2.31) с фенацилбромидом (2.37) с использованием каталитической системы (б) K_2CO_3 - $Pd_2(dba)_3$ -Xanphos. К раствору 0,3 г (0,0012 моль) β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (2.31), 0,39 г (0,0028 моль) K_2CO_3 , 0,0173 г (0,000019 моль) $Pd_2(dba)_3$ и 0,0109 г (0,000019 моль) Xanphos в 10 мл осушенного диоксана прикапали 0,24 г (0,0012 моль) фенацилбромида в 5 мл осушенного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции отфильтровали осадок, промыли его $CHCl_3$, фильтраты объединили. Затем фильтрат упарили при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды и выпавший осадок перекристаллизовали из *i*-PrOH; получили 0,2 г 1,2,4-оксадиазина (2.37), выход 61%, т.пл. 104°C, R_f 0,43.

Взаимодействие β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (2.32) с фенацилбромидом (2.38) с использованием каталитической системы (б) K_2CO_3 - $Pd_2(dba)_3$ -Xanphos. К раствору 0,3 г (0,0014 моль) β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (2.32), 0,45 г (0,0033 моль) K_2CO_3 , 0,0176 г (0,000019 моль) $Pd_2(dba)_3$ и 0,0111 г (0,000019 моль) Xanphos прикапали 0,28 г (0,0014 моль) фенацилбромида в 5 мл осушенного диоксана. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. После окончания реакции отфильтровали осадок, промыли его $CHCl_3$, фильтраты объединили. Затем фильтрат упарили при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды и отфильтровали выпавший осадок, который перекристаллизовали из *i*-PrOH; получили 0,26 г 1,2,4-оксадиазина (2.38), выход 48%, т.пл. 140°C, R_f 0,95.

Взаимодействие β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) с фенацилбромидом (2.34) с использованием каталитической системы (в): $(Et)_4NI$ - $(Et)_3N$. К 1 г (0,0058 моль) β -пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима (2.3) в 30 мл осушенного ацетона при перемешивании при к.т. прикапали 1,49 г (0,0058 моль) $(Et)_4NI$; затем прикапали 0,58 мл (0,0058 моль) $(Et)_3N$ и 1,16 г (0,0058 моль) фенацилбромида в 15 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при к.т. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Осадок смеси катализатора и образовавшегося $(Et)_3N \cdot HBr$ отфильтровали, промыли ацетоном. Из фильтратов отогнали растворитель при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды, осадок отфильтровали и переосадили из EtOH и H_2O ; получили 0,82 г 1,2,4-оксадиазина (2.34), выход 51%, т.пл. 120°C, R_f 0,85.

Взаимодействие β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.29) с фенацилбромидом (2.35) с использованием каталитической системы (в): $(Et)_4NI$ - $(Et)_3N$. К 1 г (0,0057 моль) β -(морфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.29) в 30 мл осушенного ацетона при перемешивании при к.т. добавили 1,46 г (0,0057 моль) $(Et)_4NI$; затем прикапали 0,78 мл (0,0058 моль) $(Et)_3N$ и 1,13 г (0,0057 моль) фенацилбромида в 15 мл ацетона. Реакционную смесь

перемешивали в течение 20 ч при к.т. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Осадок смеси катализатора и образовавшегося $(Et)_3N \cdot HBr$ отфильтровали, промыли ацетоном. Из фильтратов отогнали растворитель при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды, осадок отфильтровали и переосадили из EtOH и H_2O ; получили 0,54 г 1,2,4-оксадиазина (2.35), выход 55%, т.пл. $98^\circ C$, R_f 0,83.

Взаимодействие β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.30) с фенацилбромидом (2.36) с использованием каталитической системы (в): $(Et)_4NI-(Et)_3N$. К 1 г (0,0052 моль) β -(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксима (2.33) в 30 мл осушенного ацетона при перемешивании и к.т. прикапали 1,36 г (0,0052 моль) $(Et)_4NI$; затем прикапали 0,53 мл (0,0052 моль) $(Et)_3N$ и 1,05 г (0,0052 моль) фенацилбромида в 15 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Осадок смеси катализатора и образовавшегося $(Et)_3N \cdot HBr$ отфильтровали, промыли ацетоном. Из фильтратов отогнали растворитель при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды, осадок отфильтровали и переосадили из EtOH и H_2O ; получили 0,5 г 1,2,4-оксадиазин (2.36), выход 57%, т.пл. $102^\circ C$, R_f 0,89.

Взаимодействие β -(4-фенилпиперазил-1-ил)пропиоамидоксима (2.31) с фенацилбромидом (2.37) с использованием каталитической системы (в): $(Et)_4NI-(Et)_3N$. К 1 г (0,0040 моль) β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксима (2.34) в 30 мл осушенного ацетона при перемешивании и к.т. прикапали 1,02 г (0,0040 моль) $(Et)_4NI$; затем прикапали 0,56 мл (0,0040 моль) $(Et)_3N$ и 0,8 г (0,0040 моль) фенацилбромида в 15 мл ацетона. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Осадок смеси катализатора и образовавшегося $(Et)_3N \cdot HBr$ отфильтровали, промыли ацетоном. Из фильтратов отогнали растворитель при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды, осадок отфильтровали и переосадили из EtOH и H_2O ; получили 0,43 г 1,2,4-оксадиазина (2.37), выход 52%, т.пл. $142^\circ C$, R_f 0,82.

Взаимодействие β -(бензимидазол-1-ил) пропиоамидоксима (2.32) с фенацилбромидом (2.38) с использованием каталитической системы (в): $(Et)_4NI-(Et)_3N$. К 1 г (0,0049 моль) β -(бензимидазол-1-ил)пропиоамидоксима (2.35) в 30 мл осушенного ацетона при перемешивании и к.т. прикапали 1,25 г (0,0049 моль) $(Et)_4NI$; затем прикапали 0,66 мл (0,0049 моль) $(Et)_3N$ и 0,97 г (0,0049 моль) фенацилбромида в 15 мл осушенного ацетона. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч при к.т. Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью ТСХ. Осадок смеси катализатора и образовавшегося $(Et)_3N \cdot HBr$ отфильтровали, промыли ацетоном. Из фильтратов отогнали растворитель при пониженном давлении; к остатку добавили 20 мл воды, осадок отфильтровали и переосадили из EtOH и H_2O ; получили 0,84 г 1,2,4-оксадиазин (2.38), выход 49,5%, т.пл. $140^\circ C$, R_f 0,85.

Синтез оксалатов и цитратов 5-фенил-3-(β -аминоэтил)-6Н-1,2,4-оксадиазинов.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)этил-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.34) со щавелевой кислотой (2.39). К раствору 0,2 г (0,00073 моль) 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.34) в 10 мл ацетона прикапали 0,06 г (0,00073 моль) безводной щавелевой кислоты в 5 мл ацетона. Мгновенно образовался светло-коричневый осадок оксалата (2.39) массой 0,107 г, выход 40,5%, т.пл. 158°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-морфолин-1-ил)этил-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.35) со щавелевой кислотой (2.40). К раствору 0,2 г (0,00073 моль) 5-фенил-3(2-морфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.35) в 10 мл ацетона прикапали 0,06 г (0,00073 моль) безводной щавелевой кислоты в 5 мл ацетона. Мгновенно образовался светло-коричневый осадок оксалата (2.40) массой 0,06 г (45%), т.пл. 174°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-тиоморфолин-1-ил)этил-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.36) со щавелевой кислотой (2.41). К раствору 0,2 г (0,00069 моль) 5-фенил-3(2-тиоморфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.36) в 10 мл ацетона прикапали 0,06 г (0,00069 моль) безводной щавелевой кислоты в 5 мл ацетона. Мгновенно образовался светло-коричневый осадок оксалата (2.41). Вес составляет 0,12 г (39%), т.пл. 130°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-фенилпиперазин-1-ил)этил-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.37) со щавелевой кислотой (2.42). К раствору 0,2 г (0,00057 моль) 5-фенил-3(2-фенилпиперазин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.37) в 10 мл ацетона прикапали 0,05 г (0,00057 моль) безводной щавелевой кислоты в 5 мл ацетона. Мгновенно образовался светло-коричневый осадок оксалата (2.42). Вес составляет 0,12 г (48%), т.пл. 106°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-бензамидазол-1-ил)этил-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.38) со щавелевой кислотой (2.43). К раствору 0,2 г (0,00065 моль) 5-фенил-3(2-бензамидазол-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.38) в 10 мл ацетона прикапали 0,06 г (0,00065 моль) безводной щавелевой кислоты в 5 мл ацетона. Мгновенно образовался светло-коричневый осадок оксалата (2.43). Вес составляет 0,1 г (45%), т.пл. 130°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.34) с лимонной кислотой (2.44). К раствору 0,2 г (0,00073 моль) 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.34) в 15 мл ацетона прикапали 0,14 г (0,00073 моль) лимонной кислоты в 5 мл ацетона. Сразу образовался светло-желтый матовый осадок, который отфильтровали и промыли ацетоном, получили 0,1 г цитрата 5-фенил-3(2-пиперидин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.44), выход 41%, т.пл. 126°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-морфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.35) с лимонной кислотой (2.45). К раствору 0,2 г (0,00073 моль) 5-фенил-3(2-морфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.35) в 15 мл ацетона прикапали 0,14 г (0,00073 моль) лимонной кислоты в 5 мл ацетона. Сразу образовался светло-желтый матовый осадок, который отфильтровали и промыли ацетоном,

получили 0,07 г цитрата 5-фенил-3(2-морфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.45), выход 22%, т.пл. 122°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-тиоморфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.36) с лимонной кислотой (2.46). К раствору 0,2 г (0,00069 моль) 5-фенил-3(2-тиоморфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.36) в 15 мл ацетона прикапали 0,13 г (0,00069 моль) лимонной кислоты в 5 мл ацетона. Сразу образовался светло-желтый матовый осадок цитрата, который отфильтровали и промыли ацетоном, получили 0,12 г 5-фенил-3(2-тиоморфолин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.46), выход 36%, т.пл. 124°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-фенилпиперазин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.37) с лимонной кислотой (2.47). К раствору 0,2 г (0,0005 моль) 5-фенил-3(2-фенилпиперазин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.37) в 15 мл ацетона прикапали 0,11 г (0,0005 моль) лимонной кислоты в 5 мл ацетона. Сразу образовался светло-желтый матовый осадок, который отфильтровали и промыли ацетоном, получили 0,14 г цитрата 5-фенил-3(2-фенилпиперазин-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.47), выход 52%, т.пл. 146°C, R_f на старте.

Взаимодействие 5-фенил-3(2-бензамидазол-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.38) с лимонной кислотой (2.48). К раствору 0,2 г (0,00065 моль) 5-фенил-3(2-бензамидазол-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.38) в 15 мл ацетона прикапали 0,12 г (0,00065 моль) лимонной кислоты в 5 мл ацетона. Сразу образовался светло-желтый матовый осадок, который отфильтровали и промыли ацетоном, получили 0,12 г цитрата 5-фенил-3(2-бензамидазол-1-ил)-6Н-1,2,4-оксадиазина (2.48), выход 37%, т.пл. 100°C, R_f на старте.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам диссертационного исследования можно сделать следующие выводы:

- В Казахстане существует острая потребность в инновационном подходе к решению проблем поиска новых синтетических противодиабетических препаратов, одновременно обладающих противотуберкулезной активностью. В работе синтезированы новые соединения из класса производных β -аминопропиоамидоксимов – 2-амино-спиролпиперазалиновые хлорид гидраты (замещенные бензоаты), 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазины, их оксалаты и цитраты, а также ранее известные O-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы, 5-арил, 3-[β -(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолы и впервые выполнен параллельный *in vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг всех синтезированных соединений. Проведен *in silico* прогноз биологической активности синтезированных соединений: O-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов; 3-[β -(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолов; 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин.

- *In vitro* противотуберкулезный и противодиабетический скрининг в ряду O-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов позволил выявить потенциальные бифункциональные соединения с высокой *in vitro* противодиабетической активностью и выраженной противотуберкулезной активностью.

Так, в группе O-пара-анизоил, O-пара-толуоил, O-пара-бромбензоил, O-мета-хлорбензоил-(β -пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимов α -глюкозидазная противодиабетическая активность составляла 88,9–97,4%, что превышает активность эталонного соединения – акарбозы (Глюкобай) (75,5%), при этом данный ряд соединений имеет выраженные *in vitro* противотуберкулезные свойства на ЛЧ (MIC 2–10 мкг/мл) и МЛУ (MIC 10 – < 100 мкг/мл) штаммах *M. tb*. Установлено также, что этот ряд O-ароил- β -аминопропиоамидоксимов относится к нетоксичной группе; их LD₅₀, равны, соответственно: 800, 1050, 1430 мг/кг. LD₅₀ рифампицина равна 268 мг/кг (Результаты защищены патентом на полезную модель РК).

- Химическая стабильность 1,2,4-оксадиазолов представляют собой область повышенного интереса, поскольку 3,5-дизамещенные 1,2,4-оксадиазолы имеют ценные виды биологической активности: противотуберкулезной, противодиабетической нами изучена перегруппировка Боултона-Катрицкого 5-арил-3-[β -(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолов до 2-амино-спиролпиперазалиновых хлорид гидратов (замещенных бензоатов), которая зависит от структурных и внешних факторов:

- В ряду 5-арил-3-[β -(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолов электроноакцепторные заместители в фенильном кольце ускоряют перегруппировку;

– Гидролиз в EtOH и во влажном эфире, насыщенном HCl, происходит немедленно, тогда как гидролиз в смеси ДМФА – H₂O, 1:1, идет быстрее, чем в H₂O.

– Таким образом, исходя из того, что 5-арил-3-[β-(пиперидин-1-ил)]этил-1,2,4-оксадиазолы обычно не стабильны в присутствии кислот и оснований при комнатной температуре, существует значительная вероятность того, что во время экспериментов по биологическому скринингу соединений этой серии действующим началом субстанций могут быть перегруппированные продукты.

– При *in vitro* противодиабетическом скрининге 5-X-замещенный фенил-3-β-(пиперидин-1-ил)-1,2,4-оксадиазолов (X = *para*-CH₃, *para*-Br, *meta*-Cl), обладающих высокими *in vitro* противотуберкулезными свойствами на ЛЧ и МЛУ штаммах *M. tb* (МИК: 1; 0,01; 0,01 мкг/мл, соответственно), найдено, что эти же соединения имеют выраженные противодиабетические свойства со значениями α-глюкозидазной противодиабетической активности в 67,2%; 68,7%; 67,2%, соответственно, что указывает на близкую к акарбозе ингибирующую активность (75,5%).

Впервые показана практическая возможность осуществления региоспецифичного каталитического алкилирования β-аминопропиоамидоксимов с образованием (*Z*)-*N'*-(2-оксо-2-фенилэтоксид)-3-(пиперидин-1-ил)пропанимидамида в случае каталитической системы K₂CO₃–18-краун-6–PhMe и 5-фенил-3-[2-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазин в случае каталитических систем K₂CO₃–Pd₂(dba)₃–Xanphos и (Et)₄NI–(Et)₃N.

Для проведения биологического скрининга в виде фармакологически приемлемых солей синтезированы новые оксалаты и цитраты 5-фенил-3-[β-(диалкиламино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазин.

– *In vitro* противотуберкулезный скрининг на ЛЧ штаммах *M. tb* оксалатов 5-фенил-3-[β-(амино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазин выявил среднюю бактерицидную активность в 20, 50 и 50 мкг/мл у 1,2,4-оксадиазин с пиперидиновым, бензимидазольным и тиоморфолиновым заместителями в β-положении 1,2,4-оксадиазин; цитраты 1,2,4-оксадиазин с 4-фенилпиперазиновым и бензимидазольным заместителями в β-положении имеют среднюю бактерицидную активность в 100 и 50 мкг/мл. Оксалаты и цитраты 1,2,4-оксадиазин оказались неактивными на МЛУ штаммах *M. tb*.

– *In vitro* противодиабетический скрининг оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β-(амино)этил]-6*H*-1,2,4-оксадиазин на α-амилазную и α-глюкозидазную активность не выявил образцов, обладающих ингибиторной активностью, превышающей 50%.

• *In silico* выполнен анализ биологического потенциала синтезированных соединений. Согласно оценке, полученной с использованием программы PASS для производных β-аминопропиоамидоксимов: O-эфиров амидоксимов, 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазолов и 3,5-дизамещенных 1,2,4-оксадиазин противотуберкулезная активность прогнозируется с низкой вероятностью. Низкая вероятность проявления синтезированными нами соединениями противотуберкулезной активности свидетельствует о

сравнительно высокой новизне наших молекул по отношению к известным противотуберкулезным веществам.

С высокой вероятностью прогнозируются такие виды активности как: лечение фобических расстройств, противоневротическое, антидискинетическое, стимулирующее функцию почек и антиалкогольное действие. Эти виды активности могут стать предметом дальнейших экспериментальных исследований.

Поиск в широко используемых в настоящее время базах данных ChemSpider, CSLS и Integrity выявил, что ни одна из изучаемых нами молекул не присутствует среди известных структур, что также свидетельствует об относительной новизне полученных нами результатов. Таким образом, полученные в настоящей работе производные β -аминопропиоамидоксимов с доказанными нами противотуберкулезными и противодиабетическими свойствами существенным образом обогатили информацию о взаимосвязях структура-активность в данных фармакотерапевтических областях.

Оценка полноты решений поставленных задач:

Поставленные в работе задачи выполнены полностью:

- Определены условия осуществления перегруппировки Боултона-Катрицкого 5-арил-3-[2- β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов в хлорид гидраты и замещенные бензоаты 2-аминоспиролпиразолиниевых соединений;

- С целью поиска новых препаратов, обладающих высокими противотуберкулезной и противодиабетической активностями для впервые проводимого параллельного биологического скрининга наработаны известные соединения О-ароил- β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы и 5-арил-3-[2- β -(пиперидин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолы и синтезированы новые хлорид гидраты и замещенные бензоаты 2-амино-спиролпиразолиниевых соединений, 5-фенил-3-(β -аминоэтил)-6Н-1,2,4-оксадиазины и их оксалаты и цитраты;

- Показано, что ряд синтезированных соединений обладает высоким противотуберкулезным и противодиабетическим действием, превышающим действие эталонных противотуберкулезных и противодиабетических средств и обладающих более низкими токсическими свойствами;

- С помощью компьютерных программ по биоинформатике проведен *in silico* анализ синтезированных в работе структур на преобладающие виды биологической активности.

Рекомендации и исходные данные по конкретному использованию полученных результатов.

Полученные результаты могут быть использованы:

- При целенаправленном поиске новых производных β -аминопропиоамидоксимов, потенциально обладающих фармакологической активностью;

- В рамках проведения расширенных химико-технологических и медико-биологических *доклинических исследований* с целью создания новых лекарственных препаратов на основе выявленных активных соединений;

- Для пополнения баз данных по биоинформатике, а также по синтезу производных амидоксимов посредством научных публикаций и презентаций на республиканских и международных научных конференциях.

Оценка научного уровня выполненной работы в сравнении с лучшими достижениями в данной области.

Работа по направленному поиску новых потенциально биологически активных производных β -аминопропиоамидоксимов проведена на высоком научно-техническом уровне, результаты опубликованы в журналах рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки МОН РК и в международных научных изданиях, входящих в базу данных Scopus и Web of Science с высоким импакт-фактором [120–123], защищены охранными документами Республики Казахстан, доложены на международных и республиканских конференциях. Фундаментальные исследования проведены в области, касающейся химической стабильности биологически активных соединений. Прикладная часть исследований выполнена в сертифицированных учреждениях и доказывает высокую эффективность части синтезированных соединений, одновременно обладающих двумя видами актуальных биологических активностей – противотуберкулезной и противодиабетической.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Hoagland D.T., Liu J., Lee R.B. New agents for the treatment of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* // *Advanced Drug Delivery Reviews*. – 2016. – Vol 102, – P. 55-72.
2. Wakamiya T., Shiba T., Kaneko T., Chemical Studies on Tuberactinomycin IV. The Chemical Structure of γ -Hydroxy- β -lysine, A New Amino Acid Isolated from Tuberactinomycin A and N // *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. – 1972. – Vol. 45(12), – P. 3668-3672.
3. Kayukova L., Praliyev K., Uzakova A., et al. In vitro combinational trials of basic tuberculostatics and new beta-aminopropioamidoximes on sensitive and MDR strains of *M. tb* // *Abstract Book of the International Conference on Medicinal Chemistry. Drug Discovery and Selection. When Chemical Biology meets Drug Design*, – Nice, France, – 2013. №133. – P. 150.
4. Менделеев Д.И. Периодический закон (в трех книгах) Издательство: Издательство Академии наук СССР, Год: 1958-1960, 2750 с.; Менделеев Д.И. Основы химии. Изд. 7, вновь испр. и доп. Вып. 3. СПб.: Типолитография М.П. Фролова, 1903.
5. Lewis G.N. The Atom and the Molecule // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1916. – Vol. 38, № 4. – P. 762–785. 6 Pearson R.G. Hard and Soft Acids and Bases // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – Т.85, №22. – P. 3533-3539.
6. Pearson R.G. Hard and Soft Acids and Bases // *J. Am. Chem. Soc.* – 1963. – Т. 85, N.22. – С. 3533-3539.
7. Hückel, E. Quansten the oretische Beiträgezum Benzolproble m II. Quantentheorie der induzierten Polaritäten // *Z. Phys.* – 1931. – В. 72, №5/6. – S. 310-337.
8. Дайсон Г., Мей П. Химия синтетических лекарственных веществ // М.:Мир, – 1964. – С. 629.
9. American Chemical Society International Historic Chemical Landmarks. Discovery and Development of Penicillin <http://www.acs.org/content/acs/en/education/whatischemistry/landmarks/flemingpenicillin> (06.05.2014).
10. Регистр лекарственных средств России. Справочник лекарств РЛС® 2.5.2.2. Сульфаниламидные препараты. http://www.rlsnet.ru/books_book_id_4_page_148.htm (05.05.2014).
11. Lederberg J., Tatum E.L. Generecombination in *Escherichia coli* // *Nature*. – 1946. – Vol. 158, – P. 558.
12. Мажарова А.Г. Азотистые гетероциклы в медицине и сельском хозяйстве: учебное пособие //Юж.-Рос. гос. политехн. ун-т (НПИ). – Новочеркасск: ЮРГПУ (НПИ), – 2013. – С. 79.
13. Свердлов Е.Д. Френсис Крик в его прогнозе на 2000 год был почти абсолютно прав // *Биоорганическая химия*. – 2000. – Т. 26, №10. – С. 761-766.
14. Иванов А.С., Веселовский А.В., Арчаков А.И. Методы экспериментальной валидации потенциальных белков-мишеней для новых лекарственных средств // *Биомедицинская химия*. – 2005. №1. – С. 2-18.

15. Lipinski C.A. Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution // *DrugDiscoveryToday: Technologies*. – 2004. – Vol. 1, №4. – P. 337-341.
16. Чугунов А. Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства // *Биотехнология. Теория и практика*. – 2009, №1. – С. 3-14.
17. Рациональный дизайн – настоящее и будущее разработки лекарств – 15 Июля 2008 // *Pharmnews.kz* http://pharmnews.kz/news/racionalnyj_dizajn_nastojashhee_i_budushhee_razrabotki_lekarstv_/2008-07-15-2713 (2013-01-14).
18. The practice of medicinal chemistry 3-rd edition. – Ed. By C.G. Wermuth // Amsterdam; Boston. Elsevier/Academic Press, – 2008. – P. 942
19. Головенко Н.Я. Контуры будущего фармакологии // Журнал "Фармакология и лекарственная токсикология". – 2013, №6(36). – С. 81-84.
20. F.K. Brown. Chemoinformatics: what it is and how does it impact drug discovery? // *Annual Reports in Medicinal Chemistry*. – 1998. – Vol. 33. – P. 375-384.
21. Романов А.Н., Кондакова О.А., Григорьев Ф.В., Сулимов А.В., Луцкекина С.В., Мартынов Я.Б., Сулимов В.Б. Компьютерный дизайн лекарственных средств: программа докинга SOL // *Вычислительные методы и программирование*. – 2008. – Т. 9. – С. 213-233.
22. Воронков А.Э. Компьютерный дизайн органических соединений, регулирующих сигнальный путь Wnt/Frizzled: диссертация кандидата химических наук: 02.00.03, 02.00.10 / Моск. гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. – Москва, 2009. – 169 с.: ил. РГБ ОД, 61 09-2/356.
23. Sasaki R., Pharr B., Колованов Э.А. ACD/Spectrus: от информации к знанию, как основа для принятия правильных, обоснованных и быстрых решений // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2013. – Спецвыпуск. – Аналитика Экспо. – С. 26-33.
24. Paul S.M., Mutelka D.S., Dunwiddie Ch.T., Persinger Ch.C., Munos B.H., Lindborn S.R., Schacht A.L. How to improve R&D Productivity in pharmaceutical industry's grand challenge // *Nat. Rev. Drug Disc.* – 2010. – V. 9. – P. 203-214.
25. McDonald P.R., Roy A., Chaguturu R. A roadmap for achieving self-sustainability of academic high throughput screening core facilities. // *Drug Discovery World. Turning Science into Business*. – Winter 2011/12. – P. 59-69.
26. Поройков В.В. Поиск новых фармакологических веществ на основе компьютерного прогнозирования спектров биологической активности. *Лаборатория и производство*, 2021, №1, 72-80. DOI: 10.32757/2619-0923.2021.1.16.72.80
27. Экинс Ш. Возможности компьютерных методов в разработке лекарств и скрининге: улучшение качества соединений-хитов и новые возможности для сотрудничества // 2-й Межд. конгресс-Партнеринг и Выставка по биотехнологии и биоэнергетике «ЕвразияБио-2010» 13–15 апреля 2010, Центр Международной Торговли, Москва, Россия Сб. тезисов. – Москва. – 2010. – С. 208-209.
28. Балакин К.В. НСБС как инфраструктура для систематической разработки лекарственных соединений-лидеров // 2-й Межд. конгресс-

Партнеринг и Выставка по биотехнологии и биоэнергетике «ЕвразияБио-2010» 13–15 апреля 2010, Центр Международной Торговли, Москва, Россия Сб. тезисов. – Москва. – 2010. – С. 18-19.

29. Послание Президента Н.А. Назарбаева народу Казахстана: "Казахстанский путь-2050: Единая цель, единые интересы, единое будущее" // 18 янв. 2014 г. www.akorda.kz/.../page_215750_poslanie-prezidenta-respubliki-kazakhstan.

30. Tuberculosis&Diabetes Collaborative Framework For Care and Control Of Tuberculosis And Diabetes // www.who.int/tb

31. Syed Sulaiman S.A., Mohd Zain F.A., Abdul Majid S., Muniyin N., Mohd Tajuddin N.S., Khairuddin Z., et al. Tuberculosis Among Diabetic Patient // Webmed Central: Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 2, №12. WMC002696.

32. Dooley K.E., Chaisson R.E. Tuberculosis and diabetes mellitus: convergence of two Epidemics // Lancet Infect Dis. – 2009. – Vol. 9, №12. – P. 737-746. Doi:10.1016/S1473-3099(09)70282-8.

33. An expanded DOTS framework for effective tuberculosis control. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

34. WHO October 2013 (GTB number C7) // www.who.int/tb/

35. Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) October 2013 Update // www.who.int/tb/

36. WHO report warns global actions and investments to end tuberculosis epidemic are falling far short. 13 OCTOBER 2016 | GENEVA / WASHINGTON –New data published by WHO in its 2016"Global Tuberculosis Report".

37. http://www.inform.kz/ru/kazakhstan-podnyalsya-na-9-poziciy-v-global-nom-indekse-konkurentosposobnosti-po-tuberkulezu_a2962276.

38. Статистический обзор по туберкулезу в РК. – Алматы: Министерство здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, РКП НЦПТ РК. – 2016. – С. 54.

39. Post-2015 global TB strategy and targets. WHO fact sheet. Geneva: World Health Organization; 2015 (http://www.who.int/tb/post2015_TBstrategy.pdf?ua=1, accessed 16 April 2015).

40. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Бисмильда В.Л. Современные направления разработки новых противотуберкулезных средств. // Тезисы докл. I Межд. Российско-Казах. конф. по химии и хим. технологии. - Нац. исследоват. томский политех. ун-т. – Томск, 26–29 апреля 2011. – С. 297-301.

41. Working Group on New TB Drugs, www.newtbdrugs.org; Updated: July 2014.

42. Brennan P.J., Young D.B., Robertson B.D. Handbook of Anti-Tuberculosis Agents // Tuberculosis. – 2008. – V. 88, №2. – P. 168-169.

43. GengY., LiL., WuCh., ChiY., LiZh., XuW., SunT. Design and Stereochemical Research (DFT, ECD and Crystal Structure) of Novel Bedaquiline Analogs as Potent Antituberculosis Agents // Molecules. –2016. – Vol. 21, № 7. P.875; doi:10.3390/molecules21070875.

44. <http://www.theunion.org/what-we-do/research/clinical-trials>.

45. Coronavirus Resource Center. 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

46. WHO | Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Internet]. 2020. Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
47. Kayukova L., Praliyev K., Duseмбаева G., Uzakova A., Bismilda V., Chingisova L., Sumesinova K. In vitro combinational trials of basic tuberculostatics and new beta-aminopropioamidoximes on sensitive and MDR strains of M. tb. // Abstract Book of the International Conference on Medicinal Chemistry «Drug Discovery and Selection. When Chemical Biology meets Drug Design» (RICT2013). July 3-5, 2013. – Nice, France. – 2013. – P. 150 (N133).
48. American Diabetes Association: Insulin Administration // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, Suppl. 1. – P. 125.
49. Lebovitz H.E. Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders // – Alexandria: American Diabetes Association, 2014. 6-th edition. – 2014. – P. 1072.
50. Safavi M., Foroumadi A., Abdollahi M. The importance of synthetic drugs for type 2 diabetes drug discovery // Expert Opin. Drug Discov. – 2013. – Vol. 8, №11. – P. 1339-1363.
51. Pat. № 2443417 Russia. patentee: N-GIN Laboratories Research, Inc..(US). Reducing overweight or obese/Literati Nagy Peter (HU), Silvasi Zoltan (HU), Tori Kalman (HU), Vig Laszlo (HU) and other; published 27.03.2012.
52. Pat. №2369602 Russia. Patentee: Adamed JV. ZOO (PL). The novel derivatives of 3-phenylpropionic acid/Mike Zbigniew (PL), Rusin Katarzhina (PL), Dominique Kludkevich (PL) etc.: published 10.10.2009.
53. Pat. № 015129 UK. Patentee: Prozidion Limited. Pypidine agonists of GPCR /Fife Matthew Colin Thor, Kaylee John, Andrew Simon Swain; publ. 30.06.2011.
54. Красавин М.Ю. Новые активаторы рецептора свободных жирных кислот – важной биологической мишени для противодиабетических препаратов нового поколения // Кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016». Секция: Медицинская и биоорганическая химия. Санкт-Петербург, пос. Репино, 27 июня – 1 июля 2016 г. – С. 592.
55. Калиниченко Н.Ю., Багнюкова Д.А., Лукин А.Ю., Красавин М.Ю. Синтез спироциклических аминоспиртов с использованием реакции Принса в водной серной кислоте. // Кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016». Секция: Медицинская и биоорганическая химия. Санкт-Петербург, пос. Репино, 27 июня – 1 июля 2016 г. – С. 577-578.
56. Krasavin M.U., Lukin A., Zhurilo N., Kovalenko A., Zahanich I., Zozulya S. Novel agonists of free fatty acid receptor 1 (GPR40) based on 3-(1,3,4-thiadiazol-2-yl)propanoic acid scaffold // J. Enz. Inh. Med. Chem. – 2016. DOI 10.3109/14756366.2016.1142984.
57. A*Star Agency for Science, Technology and Research Anti-diabetic drug springs new hope for tuberculosis patients. ScienceDaily. – 2014. 17 December (<http://www.sciencedaily.com/releases/2014/12/141217101308.htm>).
58. Singhal A., Jie L., Kumar P. et al. Metformin as adjunct antituberculosis therapy // Sci. Transl. Med. – 2014. – Vol. 6. – P. 263.
59. Косолапов В.А., Васильев П.М., Спасов А.А. Мультицелевое действие противодиабетических средств. // Кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016». Секция: Медицинская и

биоорганическая химия. – Санкт-Петербург, пос. Репино, 27 июня – 1 июля 2016 г. – С. 579-580.

60. Ворфоломеева В.В., Васильев П.М., Кузнецова В.А., Ковалева А.И. Консенсусный скрининг ингибиторов реакции Майяра среди соединений фокусированной библиотеки // Кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016». Секция: Медицинская и биоорганическая химия. – Санкт-Петербург, пос. Репино, 27 июня – 1 июля 2016 г. – С. 547.

61. Meiramov G.G. Diabetogenic zincbinding B-cytotoxic compounds (zinc theory of the pathogenesis of diabetes mellitus) // – Karaganda, – 2005. – P. 58.

62. Патент Российской Федерации № 2190618. Новое комплексное соединение оксованадия (IV) с гидразидом изоникотиновой кислоты, обладающее антидиабетическим действием и проявляющее антимикобактериальную активность. Хафизьянова Р.Х.; Захаров А.В.; Назмутдинова Г.А.; Госманов А.Р.; Штырлин В.Г.; Киясов А.П.; Мурзагалева Г.Н.; Залялютдинова Л.Н.; Валеева И.Х.; Галлямов Р.М.; опубл. 10.10.2002.

63. Niemi M., Backman J.T., Fromm M.F., Neuvonen P.J., Kivisto K.T. Pharmacokinetic interactions with rifampicin: clinical relevance // Clin. Pharmacokinet. – 2003. – Vol. 42. – P. 819-850.

64. Nijland H.M., Ruslami R., Stalenhoef J.E., Nelwan E.J., Alisjahbana B., Nelwan R.H.H., van der Ven A.J.A.M., Danusantoso H., Aarnoutse R.E. van Crevel R. Exposure to rifampicin is strongly reduced in patients with tuberculosis and type 2 diabetes // Clin. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 43. – P. 848-854.

65. Sekhon B.S. Repositioning drugs and biologics: Retargeting old/existing drugs for potential new therapeutic applications // J. Pharm. Educ. Res. – 2013. – Vol. 4, №1. – P. 1-15.

66. Katselou M.G., Matralis A.N., Kourounakis A.P. Multi-Target Drug Design Approaches for Multifactorial Diseases: From Neurodegenerative to Cardiovascular Applications // Current Medicinal Chemistry. – 2014. – Vol. 21, №24. – P. 2743-2787.

67. University of Illinois at Urbana-Champaign. Multitarget TB drug could treat other diseases, evade resistance // Science Daily (Your source for the latest research news). (Featured Research from universities, journals, and other organizations – April 17. – 2014.

68. Kayukova L., Praliyev K., Dusembayeva G., Uzakova A., Bismilda V., Chingisova L., Krasnykh O., Solodnikov S. New derivatives of β -aminopropioamidoximes with antituberculosis and antidiabetic activity // International Conference on Regenerative Medicine and Healthy Aging. – The NU Center for Life Sciences. Astana. – March 22–23, 2014. – P. 41.

69. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Узакова А.Б., Байтурсынова Г.П., Дюсембаева Г.Т., Гуляев А.Е., Шульгау З.Т., Серғазы Ш.Д. *In vitro* противодиабетические свойства новых производных бета-аминопропиоамидоксимов // Кластер конференций по органической химии «ОРГХИМ-2016». Секция: Медицинская и биоорганическая химия. – Санкт-Петербург, пос. Репино, 27 июня–1 июля 2016 г. – С. 579-580.

70. Каюкова Л.А. Синтез 1,2,4-оксадиазолов (Обзор) // Хим.-фарм. журн. – 2005. Т. 39, №10. – С. 32-40.
71. Fylaktakidou K.C., Hadjipavlou-Litina D.J., Litinas K.E., Varella E., Nicolaides D.N. Recent developments in the chemistry and in the biological applications of amidoximes (Review) // *Curr. Pharm. Design.* – 2008. Vol. 14. – P. 1001-1047.
72. Karbonits D., Kanzel-Svoboda I., Horváth K.J. Ring transformation of 3-(2-aminoaryl)-1,2,4-oxadiazoles into 3-acylaminoindazoles; extension of the Boulton–Katritzky scheme // *Chem. Soc., Perkin Trans., I.* –1982. – P. 759-766.
73. Li J.J. *Name Reactions*, 4th ed., Springer-Verlag Berlin Heidelberg. – 2009. – P. 62.
74. Ott G.R., Anzalone A.V. Synthetic Studies Toward 3-(Acylamino)-1H-indazoles and Development of a One-Pot, Microwave-Assisted, Oxadiazole Condensation/Boulton-Katritzky Rearrangement // *Synlett.* – 2011. Vol. 20. – P.3018-3022.
75. Pace A, Pibiri I, Piccionello A.P., Buscemi S., Vivona N., Barone G. Experimental and DFT studies on competitive heterocyclic rearrangements. Part 2: a one-atom side-chain versus the classic three-atom side-chain (Boulton-Katritzky) ring rearrangement of 3-acylamino-1,2,4-oxadiazoles // *J. Org. Chem.* – 2007. Vol. 72, №20. – P. 7656-7666.
76. Piccionello A.P., Pace A., Buscemi S., Vivona N. 1,2,4-Oxadiazole Rearrangements Involving an NNC Side-Chain Sequence // *Org. Lett.* – 2009. Vol. 11, №17. – P. 4018-4020.
77. Bottoni A., Frenna V., Lanza C.Z., Macaluso G., and Spinelli D. Convergent Results from Experimental and Theoretical DFT Studies of the Intramolecular Rearrangement of Z-Hydrazones of 3-Acyl-1,2,4-Oxadiazoles // *J. Phys. Chem. A.* – 2004. Vol.108, №10. – P. 1731-1740.
78. D'Auria M., Frenna V., Marullo S., Racioppi R., Spinelli D., Viggiani L. Photochemical isomerization of aryl hydrazones of 1,2,4-oxadiazole derivatives into the corresponding triazoles // *Photochem. Photobiol. Sci.* – 2012. Vol. 11. – P. 1383-1388.
79. D'Anna F., Frenna V., Ghelfi F., Marullo S., Spinelli D. Acid- and Base-Catalysis in the Mononuclear Rearrangement of Some (Z)-Arylhydrazones of 5-Amino-3-benzoyl-1,2,4-oxadiazole in Toluene: Effect of Substituents on the Course of Reaction // *J. Org. Chem.* – 2011. Vol. 76, №8. – P. 2672-2679.
80. Piccionello A.P., Buscemi S., Vivona N. and Pace A. Exploiting the Side Chain in Heterocyclic Rearrangements: Synthesis of 4(5)-Acylamino-imidazoles // *Organic Letters.* – 2010. Vol. 12, №15. P. 3491-3493.
81. D'Anna F., Frenna V., Guernelli S., Lanza C.Z., Macaluso G., Marullo S., Spinelli D. New examples of specific-base catalysis in mononuclear rearrangements of heterocycles found via a designed modification of side-chain structure // *ARKIVOS.* – 2009. Vol. VIII. –P. 125-144.
82. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Жумадильдаева И.С. О-Бензоил-β-пиперидинопропиоамидоксимы и их дегидратация до 3-(β-пиперидино)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазолов // *Изв. АН. Сер. хим.* – 2002. №11. – С. 1945-1949.

83. Каюкова Л.А. Условия гетероциклизации *O*-ароил- β -морфолинопропиоамидоксимов в 3-(β -морфолино)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазолы // Химия гетероциклических соединений. – 2003. №2. – С. 253-256.

84. Ахелова А.Л., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Способы получения 3-[β -(бензимидазол-1-ил)этил]-5-арил-1,2,4-оксадиазолов // Изв. НАН РК. Сер. хим. – 2004. №5. – С. 45-53.

85. Каюкова Л.А., Оразбаева М.А. Разработка способа дегидратации *O*-ароил- β -(тиоморфолин-1-ил)- и *O*-ароил- β -(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов // Хим. журн. Казахстана. – 2008. №1. – С. 99-105.

86. Каюкова Л.А., Бекетов К.М., Ахелова А.Л., Пралиев К.Д. Получение 3-(β -бензимидазол-1-ил)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазола в твердой фазе; его рентгеноструктурный анализ // Химия гетероциклических соединений. – 2006. №7. – С. 1057-1061.

87. Kayukova L.A., Orazbaeva M.A., Gapparova G.I., Beketov K.M., Espenbetov A.A., Faskhutdinov M.F., Tashkhodjaev B.T. Rapid acidhydrolysis of 5-aryl-3-(β -thiomorpholinoethyl)-1,2,4-oxadiazoles // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2010. Vol. 46, №7. – P. 879-886.

Каюкова Л.А., Оразбаева М.А., Гаппарова Г.И., Бекетов К.М., Еспенбетов А.А., Фасхутдинова М.Ф., Ташходжаев Б.Т. Быстрый кислотный гидролиз 3-[β -(тиоморфолин-1-ил)]этил-5-арил-1,2,4-оксадиазолов // Химия гетероциклических соединений. – 2010. №7. – С. 1086-1097.

88. Бекетов К.М., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Байтурсынова Г.П. Разновидность перегруппировки Боултона-Катрицкого на примере 3- β -(4-фенилпиперазин-1-ил)-1,2,4-оксадиазола // Химический журнал Казахстана. – 2011. №4. – С. 14-19.

89. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Ахелова А.Л., Кемельбеков У.С. и др. Местноанестезирующая активность новых производных амидоксимов // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. Том 45, №8. – С. 22-25.

90. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Узакова А.Б., Ажиханова А.К. Кислотный гидролиз 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил) и β -(морфолин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при действии эфирного раствора HCl и кипячения в воде // Тез. докл. VI Межд. научно-практ. конф. "Проблемы инновац. развития нефтегазовой индустрии". Казахстанско-Британский технический университет. – Алматы, 20-21 февраля 2014 г. – С. 350-353.

91. Инновац. патент РК № 28453. Способ получения β -(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксима. // Каюкова Л.А., Пралиев К. Д., Дюсембаева Г.Т., Узакова А. Б.; опубл. 15.05.2014. Бюл. №5.

92. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Жумадильдаева И.С. *O*-Бензоил- β -пиперидинопропиоамидоксимы и их дегидратация до 3-(β -пиперидино)этил-5-фенил-1,2,4-оксадиазолов // Изв. АН. Сер. хим., – 2002, № 11, С. 1945-1949.

93. Узакова А.Б., Дюсембаева Г.Т. 3-(β -Аминоэтил)-5-замещенный фенил-1,2,4-оксадиазолы, как объекты изучения химической стабильности //

Материалы XIV Всероссийской научно-прак. конф. имени проф. Л.П. Кулева студ. и молод.уч. с межд. участ. «Химия и химическая технология в XXI веке». – Томск. – 13-16 мая 2013 г. – С. 222-223.

94. Uzakova A.B., Kayukova L.A., Praliyev K.D. Synthesis of O-aroyle- β -(piperidin-1-yl)propioamidoximes, 5-substitutedphenyl-3-[β -(piperidin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazoles and 2-amino-1,5-diazaspiro[4.5]dec-1-en-5-iumbenzoates // Anatolian Conference on Synthetic Organic Chemistry, – Antalya. – 2015. – P. 204.

95. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д., Дюсембаева Г.Т., Узакова А.Б., Ажиханова А.К. Перегруппировка Боултона-Катрицкого 5-арил-3-(β -аминоэтил)-1,2,4-оксадиазолов в условиях кислотного гидролиза 5-замещенный фенил-3-[β -(пиперидин-1-ил) и β -(морфолин-1-ил)этил]-1,2,4-оксадиазолов при воздействии эфирного раствора HCl и кипячения в воде // Тез. докл. Всерос. конф. с межд. участием «Современные достижения химии неопределенных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», посв. науч. насл. М.Г. Кучерова. – г. С.-Петербург. – 26-28 марта 2014 г. – С. 97.

96. Поплавская И.А., Курмангалиева Р.Г. Химия амидоксимов. – Алма-Ата: Наука, 1988. – 144 с.

97. Abele R., Abele E., Beresneva T., Visnevskaja J., Belyakov S., Golomba L. Transition Metal Catalysed Synthesis of Novel Sevenmembered Heterocyclic Systems // Book of Abstracts of International Conference “Catalysis in Organic Synthesis”. – ICCOS-2012, Moscow, Russia, September 15-20. – 2012. – P. 95.

98. Hikmet A., Dogan S., Yasar D., Nedime D. The Reaction of Amidoximes with Chloroacetyl Chloride // Synth. Commun. – 1992. – Vol. 22, №2. – P. 209-217.

99. Ахелова А.Л. β -Аминопропиоамидоксимы, как N,O-нуклеофилы в реакциях с ацилхлоридами, α -галогенкетонами и пропаргилгалоидами; биологические свойства продуктов: автореф. канд. хим. наук: 08.07.05. – Алматы: Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, 2005. – 25 с.

100. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Пралиев К.Д. Каталитическое алкилирование β -аминопропиоамидоксимов фенацилбромидом // Хим. журн. Казахстана. – 2016. №4. – С. 138-146.

101. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Пралиев К.Д., Синтез оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин // Химический журнал Казахстана. – 2017, №3. – С. 325-330.

102. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Пралиев К.Д., Токсанбаева Б.Т., Бісмілда В.Л., Чингисова Л.Т., Гуляев А.Е., Шульгау З.Т., Серғазы Ш.Д. In vitro противотуберкулезный и противодиабетический скрининг оксалатов и цитратов 5-фенил-3-[β -(диалкиламино)этил]-6H-1,2,4-оксадиазин // Химический журнал Казахстана. – 2017, №3. – С. 337-343.

103. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS // Cur. Phar. Des. – 2010. Vol. 16 (15). – P. 1703-1717.

104. Lagunin A.A., Goel R.K., Gawande D.Y., et al. Chemo- and bioinformatics resources for in silico drug discovery from medicinal plants beyond

their traditional use: a critical review// *Natural Product Reports*. – 2014. Vol. 31 (11). – P. 1585-1611.

105. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Пралиев К.Д. Возникновение и совершенствование разработки новых лекарственных средств (Обзор) // *Химический журнал Казахстана*. – 2014, №4. – С. 47-60.

106. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., et al. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource// *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2014. Vol. 50(3), – P. 444-457.

107. <http://www.accelrys.com>. Accessed 2017

108. <http://way2drug.com/passonline>. Accessed 2017

109. <http://www.chemspider.com>. Accessed 2017

110. <http://www.cactus.nci.nih.gov/cgi-bin/lookup/search>. Accessed 2017

111. <http://www.integrity.thomson-pharma.com>. Accessed 2017

112. Узакова А.Б., Поройков В.В., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Анализ методами хемоинформатики биологического потенциала производных β-аминопропиоамидоксимов // Сб.мат.-лов конгресса. Тезисы докладов XXII Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 6–10 апреля 2015 г. – С. 271.

113. Узакова А.Б., Поройков В.В., Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Анализ биологического потенциала 5-замещенных фенил-3-[β-(амино)этил]-6Н-1,2,4-оксадиазинов с помощью доступных компьютерных программ // Сб.мат.-лов конгресса. Тезисы докладов XXV Российского Национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 12–14 апреля 2018 г. – С.207.

114. Патент РК на полезную модель № 1983. Комбинация противотуберкулезных средств второго ряда с производными β-аминопропиоамидоксимов при экспериментальном лечении многолекарственноустойчивого туберкулеза // Каюкова Л.А. Пралиев К.Д. Дюсембаева Г.Т. Узакова А.Б. Токсанбаева Б.Т. Бисмилда В.Л. Чингисова Л.Т. Сумесинова К.М.; опубл. 30.01.2017. Бюл. №2.

115. Патент на полезную модель РК № 102220. О-Ароил-бета-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы в качестве противодиабетического и противотуберкулезного средства // Каюкова Л. А. Узакова А.Б. Шульгау З. Т. Гуляев А.Е. Серғазы Ш.Д. Токсанбаева Б.Т. Бісмілда В.Л. Чингисова Л.Т. Сумесинова К.М.; опубл. 21.05.2018. Бюл. №18.

116. Каюкова Л.А., Поплавская И.А., Замураева Н.Г., Досанов К.Ш., Дермичева С.Г., Кожахметова К.Д. Синтез амидоксимов β-аминопропионовых кислот и их антибактериальная активность // *Изв. НАН РК. Сер. хим.* – 1994. №6. – С. 49-53.

117. Каюкова Л.А., Оразбаева М.А. Синтез О-ароил-β-(4-фенилпиперазин-1-ил)пропиоамидоксимов с потенциальной противотуберкулезной активностью // *Изв. НАН РК. Сер. хим.* – 2007. №5. – С. 46-50.

118. Каюкова Л.А., Оразбаева М.А. Синтез β-(тиоморфолин-1-ил)пропионитрила и амидоксима; получение О-ароил-β-(тиоморфолин-1-ил)пропиоамидоксимов как потенциальных противотуберкулезных агентов //

Изв. НАН РК. Сер. хим. – 2007. №5. – С. 37-42.

119. Каюкова Л.А., Дульбеева Н.Г., Мирфаизова Р.Ж. β -(Бензимидазол-1-ил)пропионитрил и амидоксимы β -аминопропионовых кислот // Известия МН-АН РК. Сер. хим. – 1996. №2. – С. 55-59.

120. Kayukova L.A., Uzakova A.B., Vologzhanina A.V., Akatan K., Shaymardan E., Kabdrakhmanova S.K. Rapid Boulton-Katritzky Rearrangement of 5-Substituted Phenyl-3-[β -(piperidin-1-yl)]ethyl-1,2,4-oxadiazoles when Exposed to Water and HCl // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2018. Vol. 54, Issue 6, – P. 643-649.

121. Uzakova A.B., Kayukova L.A., Poroikov V.V., Praliyev K.D. A Comparison of the data bioinformatics and experimental in vitro antitubercular activity of the new β -aminopropioamidoximes library // Research Journal of Pharmacy and Technology. – 2018. Vol. 11(9), – P. 4003-4009.

122. Каюкова Л.А., Узакова А.Б., Байтурсынова Г.П., Дюсембаева Г.Т., Шульгау З.Т., Гуляев А.Е. Ингибирование α -амилазы и α -глюкозидазы новыми производными β -аминопропиоамидоксимов // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. Т. 53, №2, – С. 37-41.

123. Kayukova L.A., Vologzhanina A.V., Praliyev K.D., Dusembayeva G.T., Baitursynova G.P., Uzakova A.B., Bismilda V.L., Shingissova L.T., Akatan K. Boulton-Katritzky Rearrangement of 5-Substituted Phenyl-3-[2-(morpholin-1-yl)ethyl]-1,2,4-oxadiazoles as a Synthetic Path to Spiropyrazoline Benzoates and Chloride with Antitubercular Properties // Molecules. – 2021. Vol. 26(4), – P. 967(16 p.).



Настоящим удостоверяется, что Узакова Асем Бакытжановна

*и Каюкова Людмила Александровна; Пралиев Калдыбай Джайлович;
Дюсембаева Гульнур Токтаргазиновна*

является(ются) автором(ами) изобретения

(11) 28453

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ β -(ПИПЕРИДИН-1ИЛ)
ПРОПИОАМИДОКСИМА

(73) Патентообладатель: Акционерное общество "Институт химических
наук имени А.Б. Бектурова"

(21) 2013/1333.1

(22) 10.10.2013

Председатель Комитета по правам
интеллектуальной собственности
Министерства юстиции Республики Казахстан

 А. Естаев



МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

УДОСТОВЕРЕНИЕ АВТОРА

№ 96446

Настоящим удостоверяется, что Узакова Асем Бакытжановна (KZ)

и Каюкова Людмила Александровна (KZ); Пралиев Калдыбай Джайловович (KZ); Дюсембаева Гульнур Токтаргазиновна (KZ); Токсанбаева Бекзат Такешовна (KZ); Бисмилда Венера Лазаревна (KZ); Чингисова Ляйля Турсунбековна (KZ); Сумесинова Кулнар Манаповна (KZ)

является(ются) автором(ами) полезной модели

(11) 1983

(54) Комбинация противотуберкулезных средств второго ряда с производными в-аминопропиоамидоксимов при экспериментальном лечении многолекарственноустойчивого туберкулеза

(73) *Патентообладатель:* Акционерное общество "Институт химических наук имени А.Б. Бектурова" (KZ); Республиканское государственное казенное предприятие "Национальный центр проблем туберкулеза Республики Казахстан" Министерства здравоохранения Республики Казахстан (KZ)

(21) 2016/0042.2

(22) 21.01.2016

Заместитель министра юстиции
Республики Казахстан

Э. Азимова



МИНИСТЕРСТВО ЮСТИЦИИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

УДОСТОВЕРЕНИЕ АВТОРА

№ 102220

Настоящим удостоверяется, что Узакова Асем Бакытжановна (KZ)

и Каюкова Людмила Александровна (KZ); Шульгау Зарина Токтамысовна (KZ); Гуляев Александр Евгеньевич (KZ); Серғазы Шыңғыс Даулетханұлы (KZ); Токсанбаева Бекзат Такешовна (KZ); Бісімлда Венера Лазарьқызы (KZ); Чингисова Ляйля Турсунбековна (KZ); Сумесинова Кулнар Манаповна (KZ)

является(ются) автором(ами) полезной модели

(11) 2795

(54) О-Ароил-бета-(пиперидин-1-ил)пропиоамидоксимы в качестве противодиабетического и противотуберкулезного средства

(73) *Патентообладатель:* Акционерное общество "Институт химических наук имени А.Б. Бектурова" (KZ)

(21) 2017/0017.2

(22) 10.01.2017

Вице-министр юстиции
Республики Казахстан

Н. Пан