

«С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті» КеАҚ

ӘОЖ 615.451.16:547.822.3

Қолжазба құқығында

ИСАЕВА ҰЛЖАЛҒАС БАҚЫТЖАНҚЫЗЫ

**Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы
қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны
химиялық жасау**

6D074800 - «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы»

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:
Датхаев У.М., фарм.ғ.д., профессор
Ахметова Г.С., х.ғ.д.
Омырзаков М.Т., PhD
Шетелдік кеңесші:
Samir Anis Ross, PhD,
фармакогнозия докторы, профессор

Қазақстан Республикасы
Алматы 2024

МАЗМҰНЫ

	НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
	БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	5
	КІРІСПЕ	6
1	ӘДЕБИ ШОЛУ.....	13
1.1	Микробқа қарсы препараттарды іздеудің негіздемесі.....	13
1.2	Оксимдердің синтезі және қасиеттері.....	15
1.3	Құрамында пиперидин бар оксимдердің және олардың күрделі эфирлерінің қасиеттері.....	27
1.4	Құрамында фтор бар ароматты қосылыстардың қасиеттері.....	28
1.4.1	Құрамында фтор орынбасарлары бар ароматты және гетероциклді қосылыстардың биологиялық белсенділігі.....	28
1.4.2	Құрамында фторы бар биологиялық белсенді заттарды зерттеу..	32
2	ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ.....	36
2.1	Химиялық тәжірибелердің материалдары.....	36
2.2	Химиялық тәжірибелердің әдістері.....	36
2.3	Биологиялық зерттеулердің материалдары мен әдістері.....	48
2.4	АІР – 15 субстанциясының физикалық және физика-химиялық зерттеу әдістері.....	55
2.5	АІР – 15 субстанциясының фармацевтика-технологиялық зерттеу әдістері.....	56
3	ТӘЖІРИБЕ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ.....	58
3.1	Фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.....	58
3.1.1	Пиперидин негізіндегі фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.....	58
3.1.2	Морфолин негізіндегі фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу.....	61
3.1.3	Дифенилметилпиперазин негізінде фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу....	65
3.2	1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидиннің фторбензой эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу.....	68
3.3	Адамантанкарбон қышқылының екіншілік пиперидол эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу....	72
3.4	Пиперидин құрамды фторбензойлы қышқылдардың күрделі эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу...	77
3.4.1	Екіншілік пиперидолдар негізінде фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерін синтездеу.....	77
3.4.2	N-бензилпиперидин-4-он оксимінің синтезі және түрленуі.....	80
3.4.3	Циангидрин синтезі және олардың түрленуі.....	83

3.4.4	Пиперидинкарбон қышқылдары негізінде фторбензой күрделі эфирлерін синтездеу.....	86
3.5	Биологиялық зерттеулердің нәтижелері және оларды талқылау.....	90
3.5.1	Қосылыстардың биологиялық қасиетін GLP стандарты бойынша анықтау: МДСК жасуша желісінде <i>in vitro</i> зерттелетін препараттардың цитоуыттылығын анықтау.....	90
3.5.2	Зерттелетін заттардың вирусқа қарсы белсенділігін <i>in vitro</i> тәжірибелерде зерттеу.....	98
3.5.3	Зерттелетін гетероорганикалық туындылардың микробқа қарсы белсенділігін <i>in vitro</i> тәжірибелерінде зерттеу.....	103
3.5.4	<i>In vitro</i> тәжірибелерде салыстыру препараттарымен зерттелетін гетероорганикалық туындылардың микробқа қарсы бірлескен әсерін зерттеу.....	110
4	АІР – 15 СУБСТАНЦИЯСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ МЕН ОНЫҢ САПАЛЫҚ СПЕЦИФИКАЦИЯСЫ.....	117
4.1	АІР – 15 субстанциясын алудың химиялық және технологиялық сызбасы, оған арналған қондырғы сызбанұсқасы.....	117
4.2	АІР – 15 қосылысын көп мөлшерде синтездеу және физико-химиялық сипаттамаларын анықтау	117
4.3	АІР – 15 субстанциясының технологиялық сипаттамаларын зерттеу.....	120
4.4	АІР – 15 субстанциясын стандарттау, тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау.....	121
5	АІР – 15 СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ӨТКІР УЫТТЫЛЫҒЫН АНЫҚТАУ.....	132
	ҚОРЫТЫНДЫ.....	133
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ.....	136
	ҚОСЫМША А Сынақ хаттамалары.....	148
	ҚОСЫМША Б Ғылыми-зерттеу жұмысының актілері.....	163
	ҚОСЫМША В Енгізу туралы актілер.....	167
	ҚОСЫМША Г Пайдалы модельге патенттер және нормативтік құжат.....	171
	ҚОСЫМША Д Химиялық жолмен алынған қосылыстардың ИҚ, ЯМР спектрлері.....	174

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Осы диссертацияда келесі нормативтік құжаттарға сәйкес сілтемелер қолданылды:

ГОСТ 7.32-2001 «Ақпараттық, кітапханалық және баспа істері бойынша стандарттар жүйесі. Ғылыми-зерттеу жұмыстары туралы есеп. Безендірудің құрылымы мен ережелері».

ГОСТ Р 7.0.100-2018 «Библиографиялық жазба. Библиографиялық сипаттама. Құрастырудың жалпы талаптары мен ережелері».

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 1 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 592 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 2 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2008. - 720 б.

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы 3 т. - Алматы: «Жібек жолы» Баспа үйі, 2014. - 720 б.

«Дәрілік заттарды өндіруші әзірлеген және дәрілік заттарға сараптама кезінде дәрілік заттардың сапасы жөніндегі нормативтік құжатты мемлекеттік сараптама ұйымымен келісу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-20 бұйрығы.

«Қазақстан Республикасында білім беруді және ғылымды дамытудың 2020-2025 жылдарға арналған мемлекеттік бағдарламасын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2019 жылғы 27 желтоқсандағы № 988 қаулысы.

«Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы.

«Дәрілік заттарды таңбалау мен қадағалау және медициналық бұйымдарды таңбалау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 27 қаңтардағы № ҚР ДСМ-11 бұйрығы.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сақтау және тасымалдау қағидаларын бекіту туралы» Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2021 жылғы 16 ақпандағы № ҚР ДСМ-19 бұйрығы.

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы №69 «Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы» шешімі.

ГОСТ 17768-90Е «Дәрілік заттар. Буып-түю, таңбалау, тасымалдау және сақтау (өзгертулермен 01.03.2003)».

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

δ	Химиялық ығысу
pH	Сутектік көрсеткіш
R _f	Хроматография коэффициенті
ББЗ	Биологиялық белсенді заттар
ҒЗЖ	Ғылыми зерттеу жұмыстары
ДДСҰ	Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы
ЖҚХ	Жұқа қабатты хроматография
ИҚ	Инфрақызыл
ЛД ₅₀	Леталды доза, мг/кг
мл	Миллилитр
м.ү.	Миллиондық үлес
T _{балқу}	Балқу температурасы, °C
<i>n</i>	Пара
<i>m</i>	Мета
<i>o</i>	Орто
ЯМР	Ядролы магнитті резонанс
АҚ	Акционерлік қоғам
ЖШС	Жауапкершілігі шектеулі серіктестік
ЛЭК	Локальды этикалық комиссия
МЕМСТ (ГОСТ)	Мемлекеттік стандарт
НҚ	Нормативтік құжат
СҮ	Стандарттық үлгі
DMCO	Диметилсульфоксид
ЗЗ	Зерттелетін зат
<i>in vitro</i>	Тірі ағзадан тыс
<i>in vivo</i>	Тірі ағзада
МИК	Минималды ингибирлеуші концентрация, мкг/мл
MDR-штамм	Мультирезистентті штамм
ATCC	American type culture collection (Американдық типтік дақылдар жинағы)
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Клиникалық және зертханалық стандарттар институты, АҚШ)
МТТ	Метилтиазолилдифенил-тетразолиум бромид
MDCK	<i>Madin darbin canin kidney</i> (иттің бүйрек жасушалары)
ЦТК ₅₀	Цитотоксикалық концентрация, онда жасушалардың 50% өледі

КІРІСПЕ

Жаңа препараттарды жасауда инновациялық және озық ғылыми бағыттардың дамуына, сондай-ақ өткен ғасырдағы ғылыми жаңалықтарға қарамастан, жұқпалы аурулар проблемасы әлемнің барлық елдерінде өзекті болып қала береді. Жұқпалы аурулардан болатын науқастардың өлімі әлемде жұқпалы емес аурулардан (ЖИА, инсульт, ӨСОА) кейін үшінші орында, ал табысы төмен елдерде жұқпалы аурулардан болатын өлім бірінші орында тұрғанын ДДҰ деректері дәлелдейді. Емнің тиімсіздігінің себептерінің бірі инфекциялық қоздырғыштың дәріге төзімділік деңгейінің жоғарылауы болып табылады, бұл терапия тиімділігінің төмендеуіне немесе толық жоғалуына және сәйкесінше жаңа препараттарды іздеу қажеттілігіне әкеледі.

Бактериялық инфекциялармен күресу әдісі ретінде химиопрофилактика мен химиотерапияның маңыздылығын, әсіресе төтенше эпидемиялық жағдайларда халықты дер кезінде қорғау тұрғысынан бағалау мүмкін емес. Жаңа антибиотиктерді жасау және медициналық тәжірибеге енгізу өте қымбатқа түседі, бактериялардың төзімді штаммдары тым тез пайда болады және таралады, нәтижесінде көптеген фармацевтикалық компаниялар жаңа антибиотиктерді жасау жобаларынан бас тартты.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және жасау, сонымен қатар максималды емдік тиімділігі мен қауіпсіздігін қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіру фармацевтикалық химияның негізгі міндеттерінің бірі болып табылады.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі: Қазақстан Республикасы Үкіметінің 2022 жылғы 24 қарашадағы № 945 қаулысы бойынша 2020 жылдан бері Фармацевтика және медицина өнеркәсібін дамытудың 2020 – 2025 жылдарға арналған кешенді жоспары іске асырылып келеді. Елімізде инновациялық дәрілік заттар мен медицининалық бұйымдарды әзірлеу жөніндегі ғылыми зерттеу орталықтары мен фармацевтикалық кластерлердің болмауы, инновациялық технологиялардың, ғылымды қажет ететін инновациялық дәрілік заттар мен медицининалық бұйымдар деңгейінің төмендігі, клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізуге арналған зертханалардың және медициналық сынақтар жүргізуге арналған зертханалардың жеткіліксіздігі, фармацевтикалық өндірістер үшін халықаралық стандарттарға (GMP) сәйкес даярланған ғалым кадрлар мен жұмыскерлердің жеткіліксіздігі еліміздегі фармацевтикалық өнеркәсіптің дамуын қиындатады.

Жаңа дәрілік препараттарды әзірлеу саласындағы зерттеулердің инновациялық және озық бағыттарының дамуына, сондай-ақ өткен ғасырдың ғылыми жаңалықтарына қарамастан, жұқпалы аурулар проблемасы әлемнің барлық елдерінде өзекті болып қала береді. Мұны ДДҰ деректері дәлелдейді, бұл жұқпалы аурулардан зардап шегушілердің өлімі әлемде жұқпалы емес аурулардан (ЖИА, инсульт, ӨСОА) кейін үшінші орында, ал табысы төмен елдерде жұқпалы аурулардан болатын өлім бірінші орында тұр. Жүргізілетін

емнің тиімсіздігінің себептерінің бірі инфекция қоздырғышының дәріге төзімділігінің таралу деңгейінің жоғарылауы болып табылады, бұл жүргізілетін емнің тиімділігінің төмендеуіне немесе толық жоғалуына және тиісінше жаңа дәрі-дәрмектерді іздеу қажеттілігіне әкеледі.

Бактериялық инфекциялармен күресу әдісі ретінде химиопрофилактика мен химиотерапияның маңыздылығын, әсіресе төтенше эпидемиялық жағдайларда халықты уақтылы қорғау тұрғысынан асыра бағалау қиын.

Сондықтан жаңа дәрілік заттарды зерттеу және әзірлеу, сондай-ақ максималды терапевтік тиімділік пен қауіпсіздікті қамтамасыз ету үшін олардың сапасын бағалау әдістерін жетілдіру фармацевтикалық химияның басты міндеттерінің бірі болып табылады.

Қаныққан азагетероцикландар жоғары биологиялық әсерлі болуы және синтездеу жолдарының қарапайым технологиясының салдарынан көптеген ірі дүниежүзілік фармацевтикалық өнеркәсіптер мен университеттік зерттеу орындарының зерттеу нысандары болып табылады. Азагетероциклды химияның аталған бағытының негізгі жетістіктері ретінде олардың көрсететін биологиялық әсерінің кең спектрлі жоғары болуы есебінен дүниежүзі химик ғалымдарының қызығушылығын арттырып отырған орынбасқан азагетероциклдердің полифункционалды туындыларының синтезі болып табылады. Азагетероцикландар туындысының молекуласына басқа фармакофорлық фрагменттерді енгізу оларда болжалды да, күтпеген де биологиялық белсенділік түрлерінің пайда болуына әкеледі.

Диссертациялық жұмыстың өзектілігі келесі негізгі факторлармен анықталады: тәжірибелік медицина үшін минималды жанама әсерлі биологиялық белсенді препараттарды алу қажеттілігі, фармакологиялық белсенді қосылыстар алу үшін нәзік органикалық химияның мол мүмкіндіктерін пайдаланумен зерттелініп жатқан азагетероцикландар мен олардың түрленген туындыларының қатарында туындаған биологиялық әсер мен құрылымдық ерекшеліктерге қатысты мәселелерді шешумен байланысты теориялық ұсыныстарды кеңейту мен тереңдету.

Қазіргі таңда инфекциялық сырқаттардың кеңінен таралуы мен микроағзалардың қолданыстағы антибиотиктер мен саңырауқұлақтарға қарсы заттарға резистенттігінің пайда болуы әр түрлі қосылыстар қатарынан жаңа антимиқробтық агенттерді іздестіруді өзекті мәселе болып табылады.

Зерттеудің мақсаты:

Молекуладағы инфекцияға қарсы, микробқа қарсы/фунгицидтік қасиеттер беретін орынбасарларды енгізу жолымен С- және N- орынбасқан пиперидиндердің, циклді аминдердің негізінде биологиялық белсенді субстанцияларды химиялық жасау және өндіріс технологиялық сызбанұсқасын ұсыну.

Зерттеудің міндеттері:

1. Пиперидин құрамды күрделі эфирлер мен фторбензойлы қышқылдардың амидтерін синтездеу және олардың суда ерігіш қалыптарын алу;

2. Алынған қосылыстардың құрылысын физико-химиялық ИҚ, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопия, жұқа қабатты хроматография (ЖҚХ), микроанализ әдістері арқылы дәлелдеу;

3. Қосылыстардың *in vitro* инфекцияға қарсы/микробқа қарсы/фунгицидті белсенділігін, цитоуыттылығын, өткір улылығын анықтау;

4. Іріктеп алынған жетекші қосылысты (субстанцияны) стандарттау, тұрақтылығын және сапалық спецификациясын анықтау;

5. Алынған биологиялық белсенді субстанцияның технологиялық сызбанұсқасын жасау.

Зерттеу әдістері:

Классикалық органикалық химия әдістері, физико-химиялық, биологиялық, фармацевтік-технологиялық, фармакологиялық, статистикалық.

Зерттеу нысандары:

Потенциалды фармакологиялық белсенді N-алкил-, N-алкоксиалкил-, N-бензил-4,4-пиперидиндердің диорынбасқан туындылары, фторбензой қышқылдарының амидтері.

Қойылған мақсатты жүзеге асыру жолында синтетикалық және аналитикалық мәселелер қатарын (синтезделініп алынған құрылымдардың нәзік кеңістіктік құрылысын анықтау, пиперидин циклындағы әртүрлі орынбасарлардың табиғаты мен олардың циклындағы орнының биологиялық белсенділігіне әсерін анықтау) шешу қарастырылады.

Зерттеу пәні:

Зерттеу нысандары мен олардың химиялық түрленулерінің мақсатты өнімдерін алуға әкелетін химиялық процестер, сондай-ақ синтезделген қосылыстардың жұқа құрылымы мен қасиеттерін зерттеу.

Пиперидин құрамды күрделі эфирлер мен фторбензойлы қышқылдардың амидтерін синтездеу және олардың суда еритін тұздарын синтездеу, олардың құрылысын заманауи физико-химиялық әдістердің көмегімен анықтау, қосылыстардың антибактериялық, антимикробтық, фунгицидтік, цитотоксикалық қасиеттерін анықтау. Потенциалды биологиялық белсенді субстанцияны стандарттау және оны өндірудің технологиясын жасау.

Зерттеудің ғылыми жаңалығы: Қазіргі таңда бірегей фармакологиялық қасиеттерге ие пиперидин туындыларының саны орасан көп, алайда пиперидин химиясына деген ғалымдардың қызығушылығы әлі де басылмауда.

Бұл жұмыста пиперидин циклындағы азот атомында алкоксиалкил-, арилалкилді орынбасарлары бар потенциалды фармакологиялық белсенді жаңа γ -пиперидондардың молекулярлық дизайны жасалды.

Дизайн екі бағытта жүргізілді: 1) қосылыс-көшбасшының (прототип), негізінен пиперидин туындыларының, фармакологиялық белсенділігі бойынша мәліметтер қорын ескере отырып, фторқұрамдас фрагменттерді енгізу

арқылы бастапқы аминдер мен аминді кетондарды бағытты түрлендіру; 2) бастапқы молекулаларға жаңа фармакофорлық фрагменттерді енгізу жолымен құрылымдарды құрастыру.

Мақсатты құрылымдарды алу үшін органикалық синтездің препаративті қарапайым әдістері қолданылды – натрий боргидридімен тотықсыздандыру, оксимдеу және Фаворский реакциясы жағдайында үшіншілік ацетиленқұрамды пиперидолдарды, пиперидинкетоксимдерді ацилдеу, Шоттен-Бауман бойынша *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензоилхлоридтермен аминдерді ацилдеу арқылы фторбензой қышқылдарының амидтері синтезделді.

Жүргізілген түрлендірулердің соңғы өнімдері потенциалды инфекцияға қарсы, сонымен қатар микробқа қарсы/фунгицидтік, антибактериалды препараттар болып табылады.

Түрлендіру пиперидинді циклдағы С-4 жағдайдағы гидроксил тобының, карбонил тобының қатысуымен жүзеге асырылды.

Бастапқы γ -пиперидондардың молекуласына енгізілген және биологиялық белсенді қосылыстардың түзілуіне әкелген құрылысшы блоктар этинилді, гидроксилді, карбоксилді топтар, оксим фрагменті, әртүрлі карбон қышқылдарының ацильді қалдықтары – адамантанкарбон, *о*-, *м*-, *п*-фторбензой қышқылдары болып табылады.

Жаңа пиперидинқұрамды туындылардың және амидтердің бағытты түзілуіне әкелетін синтезделген пиперидолдар мен аминдердің ацилдеу жағдайы жасалды.

ИҚ және ЯМР спектроскопия мәліметтерінің негізінде алынған қосылыстардың құрылысы нақтыланды.

In vitro тәжірибелерінде жүргізілген микробиологиялық зерттеулер барысында клиникалық штаммдарды одан әрі зерттеу үшін келесі қосылыстарды ажыратуға болатындығы көрсетілді:

AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-21, AIP-23 және *AIP-29 Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

AIP-23 Escherichia Coli қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

AIP-17, AIP-19, AIP-20 және *AIP-21 Candida albicans* қоздырғышымен күресетін заттар ретінде;

Микробқа қарсы препараттар мен лигандтардың бірлескен әсерін зерттеу нәтижесінде *AIP-15 Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 мультирезистентті сынақ штаммына қатысты гентамицинмен біріктірілген синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. *AIP-15, AIP-19, AIP-20* және *AIP-21* нистатинмен бірге және *Candida* тектес саңырауқұлақтарға қатысты синергетикалық әсер көрсетеді, бұл комбинацияларда антимикотиктің минималды супрессиялық концентрациясының мәні 4 есеге дейін төмендейді.

AIP-18, AIP-24, AIP-27 және *AIP-29* қосылыстары 1/2 ЦТК₅₀ максималды зерттеу концентрациясында А/Н1N1 вирусына қарсы белсенділік көрсетті.

1-бензил-*n*-фторбензоилоксикетоксим-пиперидин гидрохлориді (AIP-15) стандартталып, оның тұрақтылығы мен өткір улылығы зерттелді.

Қорғауға ұсынылатын диссертациялық зерттеудің негізгі ережелері:

1) қаныққан азотты гетероциклдер химиясының дамуының, потенциалды инфекцияға қарсы препараттар ретінде жаңа фармакологиялық белсенді фторқұрамды C- және N-орынбасқан пиперидиндердің және амидтердің бағытты молекулярлық дизайнының, олардың құрылымдық ерекшеліктері мен конформациялық талдауының жаңа теориялық және қолданбалы аспектілері;

2) потенциалды биологиялық белсенді заттар алу үшін жаңа синтондар;

3) олардың негізінде инфекцияға қарсы заттар алу мақсатында терең медициналық-биологиялық зерттеуге ұсынылды;

4) инфекцияға қарсы препараттар ретінде:

AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-21, AIP-23 және *AIP-29, Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін заттар;

AIP-23, Escherichia Coli қоздырғышымен күресетін заттар;

AIP-19, AIP-20 және *AIP-21 Candida albicans* қоздырғышымен күресетін заттар;

AIP-18, AIP-24, AIP-27, AIP-28 вирусқа қарсы әсер ететін заттар.

4) «құрылым-белсенділік» өзара байланыстылығы;

5) 1-бензил-4-(*n*-фтор-бензоилоксиимино)пиперидин гидрохлоридін (AIP-15) өндірудің технологиялық сызбанұсқасы;

6) Биологиялық белсенді субстанция 1-бензил-4-(*n*-фтор-бензоилоксиимино)пиперидин гидрохлоридінің (AIP-15) тұрақтылығы, ұйттылығы және сапа спецификациясын зерттеу нәтижелері.

Алынған нәтижелердің тәжірибелік маңыздылығы ең алдымен пиперидинді қосылыстар, оларды синтездеу жолдары, құрылымы мен қасиеттері туралы ғылыми түсініктерді жинақтау мен дамытудан тұрады, бұл нәтижесінде одан да күрделі жүйелерді бағытты құрастыру мен сәйкестендіру барысында қолданылуы мүмкін. Екіншіден, жүргізілген зерттеулердің кем емес маңызды жетістігі 4,4-диорынбасқан пиперидин туындыларының химиясы бойынша ары қарайға зерттеулердің дамуының келешегі зор екендігі. Синтезделініп алынған қосылыстар С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университетінің фармацевтикалық технология кафедрасында, «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығының» АҚ микробиология және вирусология зертханаларында, Қарағанды қаласы «Фитохимия» ХҒӨХ АҚ микробиология зертханасында сынақтардан өтті.

Фармакологиялық скринингтің нәтижесінде қосылыстардың арасында инфекцияға қарсы белсенділік көрсететіні анықталды, олардың фармакологиялық қасиеттерін ары қарай тереңірек зерттеуге ұсынылды.

Докторанттың қосқан жеке үлесі. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша диссертант отандық және шетел әдебиеттеріне өз бетінше шолу және талдау жүргізді, алдына қойылған барлық міндеттер бойынша тәжірибелік жұмыстары орындалды. Мұны заманауи жабдықтар мен әдебиеттерді

пайдалана отырып, зертханалық және өндірістік жағдайларда алынған зерттеу нәтижелері растайды. Зерттеу нәтижелерінің дұрыстығы мен негізділігі орындалған жұмыстардың өзекті мәселесін шешуге бағытталуымен, заманауи зерттеу орталығында және жобаларда нормативтік құжаттардың орындалуымен расталады.

Диссертация нәтижелерінің апробациясы

Диссертациялық зерттеудің негізгі нәтижелері конференцияларда ұсынылды: «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине» жас ғалымдар мен студенттердің XIV халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Душанбе, Таджикистан 19 сәуір 2019 ж.), «Химия и химическая технология в XXI веке» студенттер мен жас ғалымдардың XX Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Томск, май 2019 ж.), «XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии» атты халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург, қыркүйек 2019 ж.); «XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry» халықаралық ғылыми-тәжірибелік конференцияда (Санкт-Петербург, қыркүйек 2019 ж.), «Современные проблемы химии и технологии органических веществ и материалов» атты халықаралық конференция (Алматы, 2019 ж.), «Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды» «Химпром» ЖАҚ 60 жылдығына арналған VIII Бүкілресейлік конференциясы (Чебоксары, 16-17 сәуір 2020 ж.), «Формирование и перспективы развития научной школы фармации: преемственность поколений» III Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 16 қазан 2020 ж.), «Тенденции, перспективы и инновационные подходы развития химической науки, производства и образования в условиях глобализации» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 3 қараша 2021 ж.), «Тонкий органический синтез-2021» Халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Алматы, 3 қыркүйек 2021 ж.), «Наука и инновации» Жас ғалымдардың халықаралық ғылыми конференциясы (Ташкент, 20 қазан 2022ж.), Ресей Ғылым академиясының 300 жылдығын мерекелеу жолындағы іс-шаралар бағдарламасы аясында «Наука без границ» ТМД-ға қатысушы мемлекеттердің жас ғалымдарының форумы (Нижний Новгород, 1-3 қараша 2022 ж.).

Жарияланымдар.

Диссертациялық зерттеудің нәтижелері 24 ғылыми жұмыс жарияланды, оның ішінде:

- 4 мақала Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігінің Ғылым және жоғары білім саласындағы сапаны қамтамасыз ету Комитетімен бекітілген тізімге енетін баспаларында жарық көрді;

- 1 мақала Scopus базасына кіретін халықаралық ғылыми шығарылымда жарияланды;

- 17 тезистер мен мақалалар республикалық және халықаралық ғылыми конференцияларда жарияланды;

- 2 Қазақстан Республикасының пайдалы модельге патенттері алынды.

Жұмыстың мемлекеттік және ғылыми бағдарламалар жоспарымен байланысы:

Диссертациялық жұмыс "Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты" АҚ-да ғылыми-зерттеу жұмыстарының жоспарына сәйкес «Қажетті қасиеттері бар бейорганикалық, органикалық, полимерлі қосылыстарды, жүйелер мен материалдарды құрудың физика-химиялық негіздері» (Ғылыми-техникалық бағдарлама № BR05234667) (2018-2020 ж.), «Инфекцияға қарсы белсенділігі бар бірегей отандық инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) әзірлеу» (Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің гранттық қаржыландыру жобасы № AP05131065) (2018-2020 ж.ж.), «Табиғи шикізат және техногендік қалдықтар негізінде көпфункционалды мақсаттағы инновациялық материалдар» (№BR10965255 ғылыми-техникалық бағдарлама) (2021-2023 ж.ж.) тақырыптарында орындалды.

Жұмыстың нақтылығы мен негізділігі.

Диссертацияда тұжырымдалған С- және N-орынбасқан пиперидиндер мен құрамында фтор бар амидтер қатарының жаңа туындыларын синтездеуге байланысты нәтижелердің, қорытындылардың нақтылығы мен негізділігі физика-химиялық талдау әдістері кешенінің (ИК-, ЯМР ¹³C спектроскопия, элементтік талдау, жұқа қабатты хроматография) деректері негізінде расталады. Автор алғаш рет алған қосылыстардың биологиялық белсенділігіне қатысты нәтижелер қосылыстардың биологиялық сынақтарының нәтижелерімен (қосымшада тиісті сынақ актілері бар) және Өнертабыстар тұрғысынан қорғау құжаттарымен расталады. Диссертациялық жұмыста автор алты мүшелі циклдік жүйелердің кеңістіктік құрылымын құру және эксперименттердің нәзік органикалық синтезінде сыналған әдістерін қолданады.

Диссертацияның құрылымы мен көлемі. Диссертация 204 бет, 55 кесте және 15 суретті қамтиды, кіріспеден, әдеби шолудан, тәжірибелік бөлімнен, тәжірибе нәтижелерін талқылаудан, технологиялық бөлімнен, қорытындыдан, қосымшадан және 160 атауы қамтылған пайдаланылған әдебиеттерден тұрады.

1 ӘДЕБИ ШОЛУ

1.1 Микробқа қарсы препараттарды іздеудің негіздемесі

1928 жылы олар ашылғаннан бері антибиотиктер бүкіл әлем бойынша миллиондаған адамдарды құтқарып, денсаулық сақтаудың негізгі құралы болды. Бірақ микроорганизмдердің көп санында дәріге төзімділіктің пайда болуы осы қоздырғыштар тудыратын ауруларды емдеуді қиындатады және көбінесе мүмкін емес етеді [1].

Бактериялар жиі мутацияға ұшырайды, бірақ әзірге ғылым бұл мәселеге тез жауап берді. Микробтарға *in vivo* селективті әсер ететін антибиотиктердің ашылуымен адамның жұқпалы ауруларды түпкілікті жеңетін дәуірі келген сияқты көрінуі мүмкін. Бірақ көп ұзамай патогендік микробтардың жеке штамдарының антибиотиктердің деструктивті әсеріне төзімділік құбылысы ашылды [2]. Антибиотиктерді практикалық қолдану уақыты мен ауқымы ұлғайған сайын микроорганизмдердің төзімді штамдарының саны да өсті. Егер 1940 жылдары клиницистер микробтардың төзімді формаларынан туындаған жұқпалардың оқшауланған жағдайларымен күресуге мәжбүр болса, қазіргі уақытта, мысалы, пенициллинге, стрептомицинге, левомецетинге (левомецетин) төзімді стафилококктардың саны 60-70% -дан асады [3].

Дәрілік заттарға төзімділік мәселесінің жаһандық сипаты бүкіл әлем бойынша әртүрлі ұйымдардың микроорганизмдердің дәріге төзімді формаларын бақылау және күресуде күш-жігерін біріктіруге тырысатындығымен дәлелденеді [4-6].

Бүгінгі таңда бір антибиотикке төзімді микроорганизмдер әсер ету механизмі жағынан біріншісіне ұқсас басқа антибиотиктік заттарға бір мезгілде төзімді болған кезде айқаспалы төзімділік деген нәрсе бар. Мысалы, тетрациклинге төзімділікке ие болған микроорганизмдер бір мезгілде хлортетрациклин мен окситетрациклинге төзімділікке ие болады [7]. Жасушаларында R-факторлары немесе төзімділік факторлары деп аталатын микроорганизмдердің белгілі штамдары. Патогендік бактериялар арасында R-факторлардың таралуы микробтық төзімділіктің басқа түрлерімен салыстырғанда көптеген антибиотиктермен емдеудің тиімділігін барынша төмендетеді, өйткені ол бір мезгілде бірнеше бактерияға қарсы заттарға төзімділікті тудырады [8,9].

Барлық осы фактілер антибиотиктермен сәтті емдеу үшін микробтардың дәріге төзімділігін жеңуге тырысу керек екенін көрсетеді.

Емдеу тиімділігін төмендететін микроорганизмдердің антибиотиктерге төзімділігін жеңудің негізгі жолдары:

- жаңа антибиотиктерді зерттеу және тәжірибеге енгізу, сонымен қатар белгілі антибиотиктердің туындыларын алу;
- әртүрлі әсер ету механизмі бар бір емес, бір мезгілде бірнеше антибиотиктерді емдеу үшін қолдану; бұл жағдайларда микроб жасушасының

эртүрлі метаболикалық процестері бір мезгілде басылады, бұл оның тез өлуіне әкеледі және микроорганизмдерде төзімділіктің дамуын айтарлықтай қиындатады;

- антибиотиктерді басқа химиотерапиялық препараттармен біріктіріп қолдану;

- антибиотиктерді бұзатын ферменттердің әсерін басу;

- көп дәрілік төзімділік факторларынан төзімді бактерияларды шығару.

Антибиотиктер пайда болғанға дейін қандағы немесе ішкі органдардағы стафилококк инфекциясынан болатын өлім 90% -ға жетті. Пенициллин пайда болғаннан кейін ол төмендей бастады, бірақ 1950 жылға қарай аурухана штаммдарының 40% пенициллинге төзімділік дамыды, ал 1960 жылға қарай қазірдің өзінде 80%. Біраз уақыт бойы дәрігерлер бета-лактамырдың бір класындағы антибиотиктердің жаңа модификацияларының арқасында шыдай алды, бірақ бірнеше айдан кейін «арамдық» микроб оларда лактамаза гендерін шығара бастады [10].

Пенициллин пайда болғаннан кейін бірнеше ондаған жылдар бойы фармакологтар жаңа антибиотиктерді жасауды жалғастырды, дәрігерлер оларды сәтті қолдануды жалғастырды, ал 1970 жылдардың аяғында жұқпалы аурулар жақын арада аяқталатын сияқты көрінді, бірақ оптимистік болжамдар аяқталды. Сонымен қатар, көптеген себептерге байланысты, соның ішінде қаржылық себептерге байланысты антибиотиктердің белгілі кластарының тиімдірек модификацияларының белсенді дамуы соңғы онжылдықтарда біртіндеп төмендеді. Ал соңғы жаңа класс - фторхинолондар - 1980 жылы пайда болды. Содан бері олар тек өзгертіліп, жетілдірілді [11].

Төзімді штаммдар санының өсуін сарапшылар 20 және 30 жыл бұрын талқылаған, бірақ басым көпшілігінде жоғары мамандандырылған ғылыми журналдар.

2001 жылы фармацевтика өнеркәсібі патогендерге қарсы күресте жеңіліп жатқаны белгілі болған кезде, ДДҰ микробқа қарсы тұрақтылық дағдарысын ұстаудың жаһандық стратегиясын шығарды [12]. Бірақ мәселені шұғыл шешуге шақыру 11 қыркүйектегі шабуылдар мен сибір жарасына қарсы хаттармен тұспа-тұс келіп, қоғам мен үкіметтердің назарын терроризммен күреске аударды.

Соңғы бірнеше онжылдықта антибиотиктер аз ғана әзірленді, өйткені дәрілік заттардың жаңа формаларын жасау үлкен қаржы ресурстары мен уақытты қажет етеді, ал микроорганизмдерде антибиотиктерге төзімділік бір жыл немесе одан аз уақыт ішінде дамиды. 2003 жылдан бастап әзірлеуші компания FDA тіркеу куәлігін алғанға дейін жүргізілген жұмыстардың құны екі еседен астам өсті және қазіргі уақытта орташа есеппен 2,6 миллиард долларды құрайды [13,14].

Сондай-ақ, жаңа препараттарды өндірудің болмауы фактісі оларды енгізудің қысқа курсы әсер етеді. Жүрек-тамыр, пульмонологиялық, онкологиялық және басқа да ауруларды емдеу үшін қолданылатын

препараттардан айырмашылығы, антибиотиктерді қабылдау курсы сирек, тіпті ең ауыр жағдайларда да төрт аптадан асады. Орташа алғанда, антибиотиктер 7-14 күнге созылады. Бұл факт антибиотиктерді сатудан түскен қаражаттың жеткіліксіздігінен фармацевтикалық компаниялардың бактерияға қарсы препараттарды одан әрі дамытудан бас тартуына да ықпал етеді.

Жаңа антибиотиктерді тіркегеннен кейін де, әдетте, оларға бактериялық төзімділіктің тез дамуын болдырмау үшін оларды бақылаушы органдар резервке қояды [15]. Бұл факт антибиотиктердің инвестициялық объект ретіндегі жағдайын одан әрі нашарлатады.

Жоғарыда аталған себептердің барлығы ірі фармацевтикалық компаниялардың жаңа антибиотиктерді жасауда жұмыс істеуден жиі бас тартуына әкеледі. Сондықтан қазіргі уақытта қол жетімді препараттардың көпшілігі қысқа мерзімді әсер ететін антибиотиктердің бұрыннан бар кластарының модификациялары болып табылады. Бұл мәселе шешімін таппаса, адамзат ең қарапайым медициналық операциялардың өзі мүмкін болмайтын уақытқа оралуы мүмкін.

Қазіргі уақытта жаңа бактерияға қарсы препараттарды жасаумен АҚШ-та орналасқан шағын биотехнологиялық компаниялар айналысады (мысалы, Achaogen, AiCuris, Basilea, Cempra және т.б.) [16,17]. Бактерияға қарсы қасиеттері бар жаңа биологиялық белсенді заттарды іздеудегі негізгі тенденциялар табиғи көздерден жаңадан синтезделген немесе оқшауланған заттарды үздіксіз және мақсатты скрининг болып табылады. Жаңадан алынған заттарды үздіксіз скринингтің бірқатар даусыз артықшылықтары бар – қосылыстардың кең спектрін зерттеу мүмкіндігі, қолданылатын әдістердің қарапайымдылығы және талдаудың практикалық нәтижесін тез алу мүмкіндігі. Алайда, бұл тәсілдің тиісті өнімділігі жоқ және микроорганизмдер мен адамның биологиялық ерекшеліктерін ескеретін және соның нәтижесінде белсенді және қауіпсіз заттарды тезірек және аз күшпен алуға мүмкіндік беретін заманауи әдістермен ауыстырылады [18,19].

Ал ірі фармацевтикалық компаниялар антибиотиктерді жасаудан бас тартқандықтан, бүгінде жаңа антибиотиктерді табу саласындағы ең үлкен үміт үкіметтің ішінара қаржыландыруын алатын шағын, коммерциялық емес зерттеу топтарында.

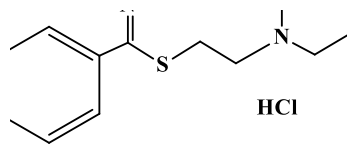
Осылайша, жоғарыда айтылғандарды қорытындылайтын болсақ, көп дәріге төзімді инфекциялық агенттерге қарсы белсенді жаңа препараттарды жасау қазіргі заманғы медицинаның өзекті мәселесі болып табылады.

1.2 Оксимдердің синтезі және қасиеттері

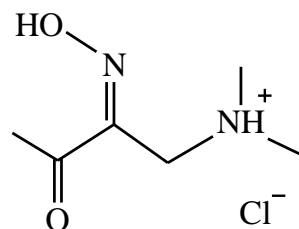
Көміртекті қосылыстардың оксимдері және олардың туындылары кең спектрлі жаңа биологиялық белсенді препараттарды іздеуге перспективалы органикалық заттардың негізгі кластарының бірі ретінде танымал. Сонымен қатар, оксимдер стереохимия, конформациялық талдау сияқты заманауи

органикалық химияның іргелі мәселелерін зерттеудің, сондай-ақ қосылыстардың құрылымы мен қасиеттерінің өзара байланысын орнатудың ыңғайлы нысаны ретінде қызмет етеді.

Кейбір оксимдер (аллоксим, диэтиксим, дипироксим, изонитрозин, пралидоксим) холинэстеразаның реактиваторлары болып табылады және фосфорорганикалық инсектицидтермен улануда антидот ретінде қолданылады [20].



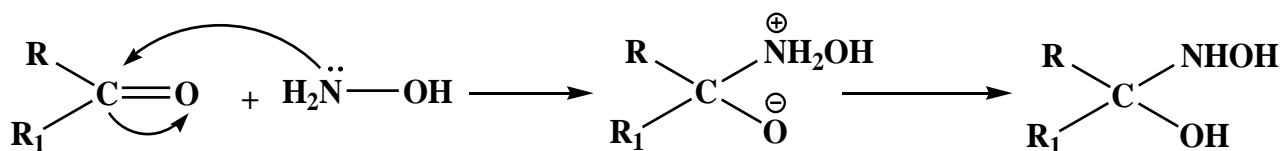
Диэтиксим



Изонитрозин

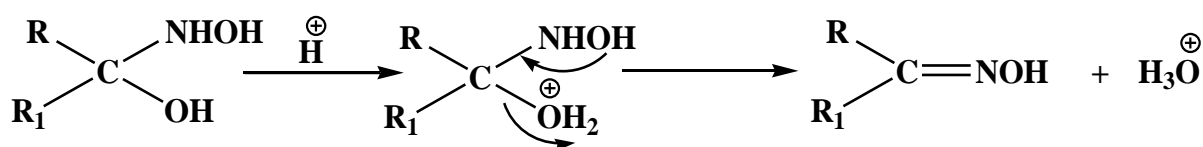
Оксим синтезінің ең көп таралған әдістерінің бірі-альдегидтер мен кетондардың (нуклеофильді қосылу) аммоний туындыларымен, атап айтқанда гидроксилламинмен конденсациясы. Бұрын бұл реакцияларға негізгі қызығушылық карбонилді қосылыстарды анықтау үшін кристалдық туындыларды алу арқылы ынталандырылды [21,22]. Енді олар биологиялық процестерде маңызды рөл атқаратын модельдік реакциялар ретінде қарастырылады.

Спектроскопиялық және кинетикалық зерттеулер гидроксилламинмен реакцияның қайта реттелуге ұшырайтын аралық тетраэдрлік интермедия түзілуімен жүретінін көрсетті [23].



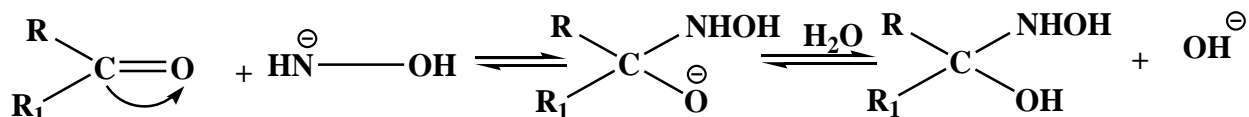
Аммоний туындыларымен альдегидтер мен кетондардың конденсациясы
(нуклеофильді қосылу)

Бастапқы материалдың ИҚ-спектріндегі C=O карбонил тобының өзіне тән жұтылуы толығымен жойылады және пайда болған оксимнің C=N топтарына тән жұтылу пайда болады. Оттегі протонданғаннан кейін судың бөлінуі жүреді:



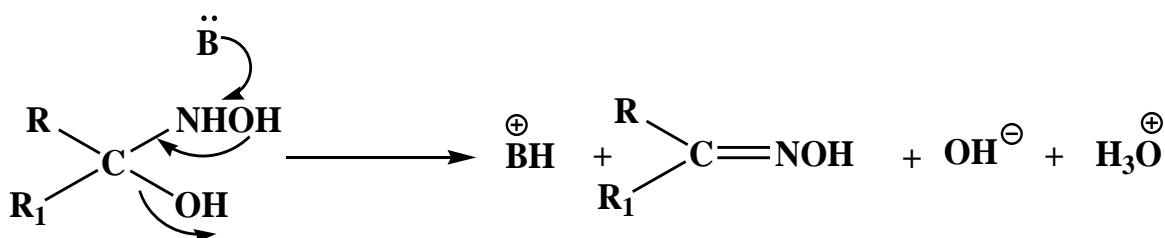
Судың бөлінуімен оттегінің протондануы және оксим түзілуі

Оксим түзілу реакциясы мен гидразон түзілу реакциясының сипатты айырмашылығы оның айқын негізгі катализі болып табылады, оны Баррет пен Лапворт белгілеген [24-26]. Олар негізгі және қышқылдық катализдің маңыздылығын анықтады және сілтілі катализді қосудың келесі механизмін ұсынды:



Баррет пен Лэпуорт ұсынған реакция механизмі

Жалпы негізгі катализ кезінде тетраэдрлік аралық өнімнің сусыздануы гидроксид ионының жойылуымен сәйкес келетін азот атомының протонациясы ретінде тұжырымдалған [27]:



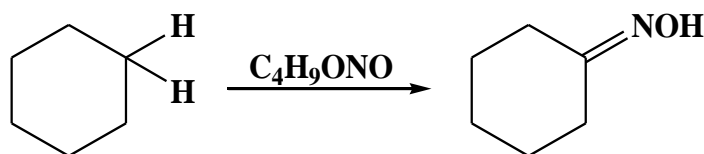
Тетраэдрлік интермедиаттың дегидратациясы

Оксимдердің түзілуінде қышқылдық катализ жалпы заңдылықтарға бағынады. Төмен қышқылдықта, жылдамдықтың қышқыл катализаторының концентрациясына тәуелділігі сызықты болғанда, карбонилді қосылыстың шығын жылдамдығы оксим түзілудің төмен жылдамдығына сәйкес келеді, яғни N-орынбасқан карбинол тез түзіледі, ал оның қосылған өнімінің сусыздануы баяу жүреді. Қышқыл концентрациясы жоғарылаған сайын конденсация жылдамдығы қандай да бір нүктеде максимум арқылы өтуі мүмкін, бұл қосылған амин негізділігіне сәйкес келеді [28]. Қышқылдықтың жоғары мәндерінде қышқыл сусыздандыруды тездетуі мүмкін, сондықтан қосулы сатысы қайтадан шектеледі және бұл процестің баяулауына әкеледі, яғни артық қышқыл гидроксилминді реакциядан шығарып, оның нуклеофильдік қасиеттерін азайтады. Мұндай жағдайларда нуклеофилдің карбонил топтарының бірінші реттік шабуылы бүкіл процестің жылдамдығын шектейтін қадамға айналуы мүмкін. Бейтарап және сілтілі ерітінділерде бұл кезең әдетте сусыздандыру сатысы болып табылады.

Жұмыста кетондардың гидроксилмин тұздарымен [29] әрекеттесуі арқылы оксимдерді алу кезінде гидроксилминді адсорбциялау үшін күшті қышқыл катионалмастырғыш шайыры бар шыны түтік арқылы гидроксилмин тұзының сулы ерітіндісін өткізу арқылы минералды қышқылды бөлу ұсынылды. Содан кейін кетондар бағанадағы шайыр арқылы өтеді. Бұл әдіс оксимдердің жоғары шығымдылығын және тазалығын қамтамасыз етеді.

Өте күшті тотықтырғыш реактив - гидроксилламиннің пиридинмен қоспасы табылады. Гидроксилламинмен қалыпты жағдайда әрекеттеспейтін ірі көмірсутекті радикалдары бар кетондар спирттік ортада қажет болған жағдайда қыздырылған кезде осы реагентпен біркелкі оксимденеді [30].

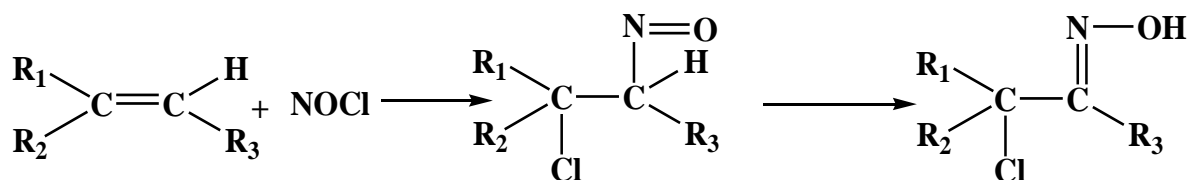
Оксимдерді алудың қызықты әдістерінің бірі - алифаттық қатардағы нитроздану реакциясы, онда әрқашан шынайы нитрозоқосылыстардың орнына оксимдер түзіледі. Ауыстырылған сутегі акцепторлық орынбасарлармен белсендірілгенде реакция жеделдетіледі. Нитрозерттеуіштер ретінде әдетте азот қышқылы немесе оның күрделі эфирлері, нитрозилхлорид, нитрозилкүкірт қышқылы, азот оксидтері және т.б. қолданылады [31].



Кетондардың нитроздануы 2-оксиминокетондарды түзеді. Диацетил монооксим этилнитритті метилэтилкетонға аз мөлшерде концентрлі тұз қышқылының қатысында өткізу арқылы алынады. Қышқылдармен катализденетін реакцияда нитрозирлеуші заттың артық болуымен, мысалы, циклогексанондағы сияқты екі метилен тобының да орнын ауыстыруы мүмкін [32].

Бастапқы әдіс - фотохимиялық нитрозация, ол циклоалканды немесе оның ерітіндісін және нитрозоқосылысты, мысалы, NOCl, нитрозоқосылыстың артық болуы жағдайында ультракүлгін сәулеленуден тұрады. NOCl-ның NO және Cl-ге фотохимиялық диссоциациялану реакциясы оксимге изомерленуімен нитросоциклоалканның түзілуімен жүреді [33].

Олефиндердің нитрозохлорлануы бастапқыда 2-галогенмен алмастырылған нитрозоқосылыстарын түзеді, олар азот атомымен байланысқан көміртек атомдарында сутегі болмаған жағдайда ғана тұрақты болады. Егер сутегі көміртек атомымен байланысса, онда нитрозоқосылысты оксимге изомерленеді:

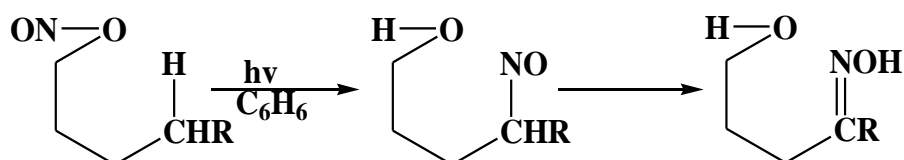


Әртүрлі функционалдық топтардың болуы, мысалы: C≡N, OR, COOR, COOH реакцияға кедергі жасамайды [34]. Көп жағдайда реакциялар қарапайым электрофильді механизмге сәйкес болып көрінеді және әдетте анти-қосу пайда болады. Өзара әрекеттесу Морковников ережесі бойынша жүреді.

Оксимдерді салыстырмалы түрде «тұрақты» нитрозоқосылыстардан да алуға болады. Жұмыста терпен нитрозохлоридтеріне негізделген синтезді сипаттайды. Терпен көмірсутектерінің нитрозохлоридтеріне және нуклеофильді реагенттің түріне байланысты синтез бірнеше бағытта жүреді [35]. Жеткілікті күшті нуклеофильдердің (аминдер, спирттер, меркаптандар) әсерінен α -орынбасушы оксимдер түзіледі. Күшті негіздері бар нитрозохлоридтердің реакцияларында α , β -қанықпаған оксимдер алынады, олар екі түрлі болуы мүмкін – эндоциклді көміртек-көміртек қос байланысы және диен жүйесінің бекітілген S-транс конфигурациясы немесе экзоциклді қос байланыс және оксимдердегідей бекітілген S-цис конфигурациясы.

Жақсы шығымды қанықпаған оксимдерді алудың ең қарапайым тәсілі – сәйкес нитрозохлоридтерді күшті негіздермен өңдеу (триэтиламин, пиридин, спирттік сілті, спиртті сілтілі металдар) [36].

Нитрозоқосылыстағы натриттердің фотохимиялық қайта түзілуі белгілі, ол кейін изомерленуге ұшырайды (Бартонның қайта түзілуі) [37]:



Мысалы, [38] аммиак пен оттегі газ фазасында Al_2O_3 , MgO және ZnO катализаторларының қатысуымен циклоалкил- және арилалкил кетондарды оксимдеу үшін пайдаланылды.

Жұмыста [39] кетондар мен альдегидтердің, көбінесе циклогексанонның, ацетонның, диметилацетонның және т.б. белсендірілген көмірде, графитте тұндырылған платина тобындағы металдар, Al_2O_3 , SiO_2 негізіндегі катализаторлардың қатысуымен NO және сутегімен әрекеттесу арқылы оксимдерді алу әдісі сипатталған. Реакция сулы ортада немесе суды және онымен араласатын органикалық еріткіштің көмегімен минералды немесе органикалық қышқылды қоса отырып жүзеге асырылады. Оксимдерді сынап немесе графит катодында 1-нитроалкандарды электрохимиялық тотықсыздандыру арқылы да жеткілікті жоғары шығыммен алуға болады.

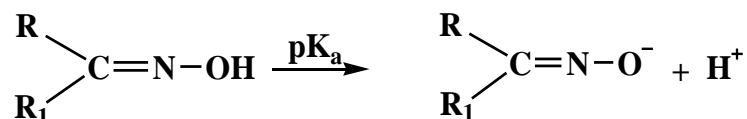
Әрі қарай қалпына келтіру аминдерге әкеледі. Нитроқосылыстар екінші позицияда сутегі атомын қамтиды және сірке қышқылындағы мырыш шаңының әсерінен оксимдерге дейін тотықсызданады [40].

Кристалды күйде оксимдер әдетте ұзындығы $\sim 2,8 \text{ \AA}$ ретгі $\text{O}-\text{H}\cdots\text{N}$ сутегі байланыстарымен байланысты. Полярлы емес органикалық еріткіштердің ерітінділерінде оксимдердің жеткілікті жоғары концентрациясында молекулалардың бірлесуі де байқалады, молекулаішілік және молекулааралық сутектік байланыстардың түзілу орны да байқалады [41, 42].

Гидроксидтік топтың диссоциациялану қабілетіне байланысты сілтілі ортада оксим тобы протонның жойылуымен ионданады, сондықтан барлық оксимдерге қышқылдық қасиет тән. Оксим топтарының санына қарай

оксимдер бір негізді (қарапайым оксимдер, карбонилоксимдер) және екі негізді (α -диоксимдер) болуы мүмкін.

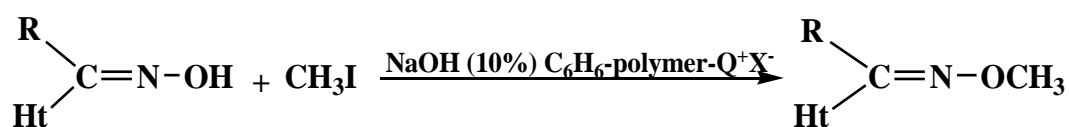
Оксим тобының протонды бөлу қабілеті негізінен оттегі атомындағы электрон тығыздығымен анықталады [43] және бұл заряд неғұрлым жоғары болса, pK_a мәні соғұрлым төмен болады:



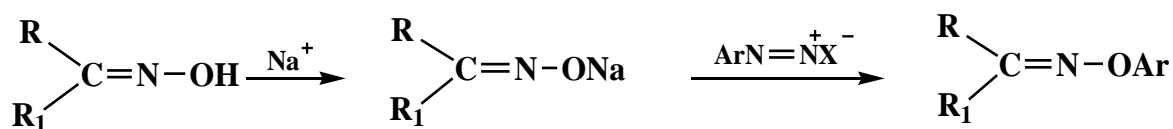
Оксимдердің металдармен тұз түзу қабілетіне байланысты натрий тұздарынан оларды галоалкилдермен оксимдердің О-алкил эфирлеріне өңдеу арқылы өтуге болады. Бұл әдіс айтарлықтай шектеулерге ие, өйткені эфирлерден басқа нитрондар түзіледі, бұл оксимдердің шығымын төмендетеді, сонымен қатар реакция өнімдерінің қоспасын бөлуді қиындатады. Алкилрлеуші заттың табиғатына, оксимнің негіздік константасына және реакция жағдайларына байланысты күрделі эфир өнімдерінің шығымы өзгереді.

ДМФА, диоксан, толуол, бензол немесе ксилол, сілтілі металл амидтері, ДМСО, ацетонитрилдегі немесе ДМФА сілтілі металл гидроксидтері, сілтілі металдар немесе олардың алкоголаттары үшін негізгі конденсаторлар мен сілтілі металл гидридтері ретінде пайдаланылған кезде [44-46] жоғары шығыммен оксим О-эфирлерін алуға болады.

Жұмыста [47] гетероциклді альдегидтер мен кетондардың оксимдерінің селективті О-метилденуі сұйық-сұйық жүйеде ерімейтін полимермен бекітілген төрттік аммоний және фосфоний тұздарының қатысуымен үш фазалы катализ жағдайында біркелкі жүретіні көрсетілген: $\text{CH}_2\text{NMe}_3\text{F}$, $\text{CH}_2\text{NOct}_3\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{PBU}_3\text{Cl}$, $(\text{CH}_2)_6\text{PBU}_3\text{Br}$:

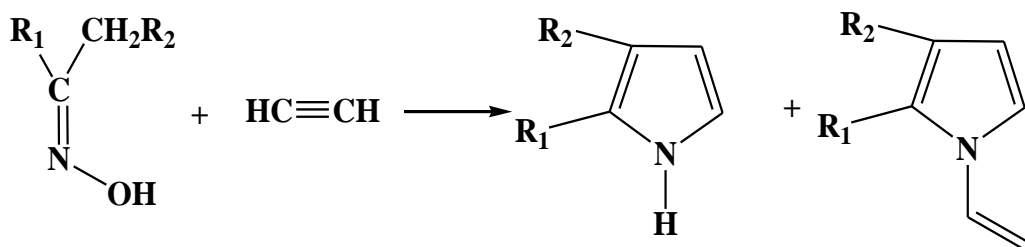


О-арилкетоксимдерді кетоксимдердің натрий тұздарын галогенидтермен әрекеттестіру арқылы алуға болады. Алайда, құрамында арил сақинасында электрон беретін орынбасарлары бар стерикалық кедергісі бар О-арилкетоксимдерді синтездеу мүмкін емес, өйткені галогенарилдегі галогеннің қозғалғыштығы электрондарды тартып алатын орынбасарлардың болуымен байланысты. Мұндай жағдайларда кетоксимдердің натрий тұздары 1:1 реагенттердің молярлық қатынасында арилдиазоний тұздарымен әрекеттеседі [48]:



Алифаттық және гетероциклді оксимдердің О-ацилтуындылары сәйкес оксимдерді немесе олардың тұздарын пиридин немесе триэтиламин қатысында карбон қышқылдарының ангидридтерімен немесе қышқыл хлоридтерімен ацилденуі арқылы алынады [49,50] немесе оксимдердің изоцианаттармен әрекеттесуінен немесе конденсациялаушы заттардың қатысуымен фосген мен амин: бейорганикалық немесе органикалық негіз.

Кетоксимдердің тағы бір қызықты реакциясы NH- және N-винилпирролдарға әкелетін күшті негіз- ДМСО жүйесінде кетоксимдердің ацетиленмен гетероциклденуі болып табылады [51]:



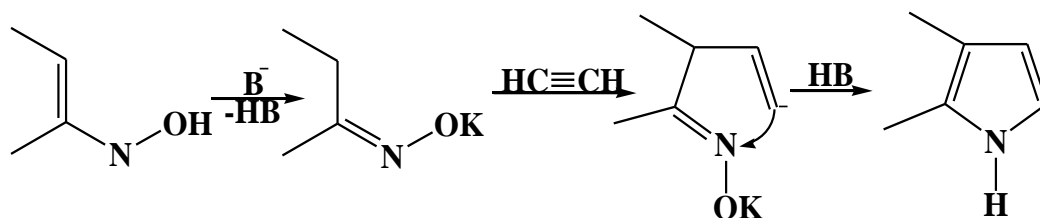
R₁, R₂=алкил, алкинил, арил, гетарил
R₁-R₂=(CH₂)_n, n=3-5.

Трофимов реакциясы деп аталатын бұл реакцияның негізгі және шешуші артықшылығы N-винилпирролдарды синтездеу үшін пирролдардың өздерін қажет етпейді, бірақ кетоксимдерден алынады, яғни кетондардан - арзан және оңай алынатын қосылыстар. Сонымен қатар, аралық NH-пирролдарды бөліп алып, содан кейін оларды басқа ацетилендермен винилизациялау арқылы N-винилпирролдарды сатылы синтездеу мүмкін болды, бұл реакцияның ауқымын айтарлықтай кеңейтеді [52].

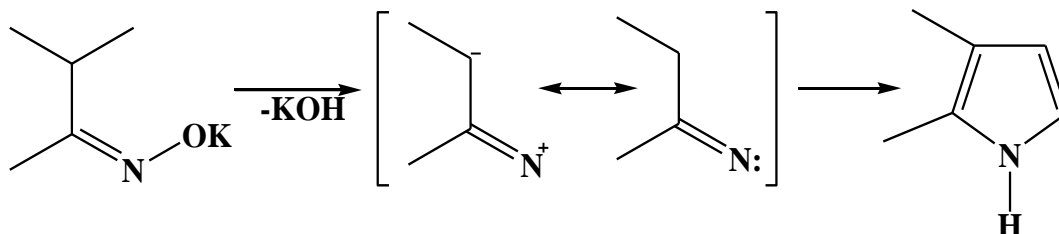
Реакция күшті негіздің супернегізді жұбы - еріткіш немесе катионды арнайы байланыстыруға қабілетті реагент арқылы катализденеді, конъюгацияланған анионды «экспозициялайды». Мұндай жүйелерді сызықтық және циклді гликольді эфирлер, макроциклді полиэфирлер (тәжілі эфирлер), диполярлы апротикалық еріткіштер – ДМСО, сульфолан, гексаметилтриамид фосфат, фосфин оксидтері, сондай-ақ амидтер, аминдер, сұйық аммиактар негізінде және т.б. алуға болады.

Кетоксимдердің ацетиленмен пирролдарға гетероциклденуі үш ықтимал механизм арқылы жүзеге асады [53,54]:

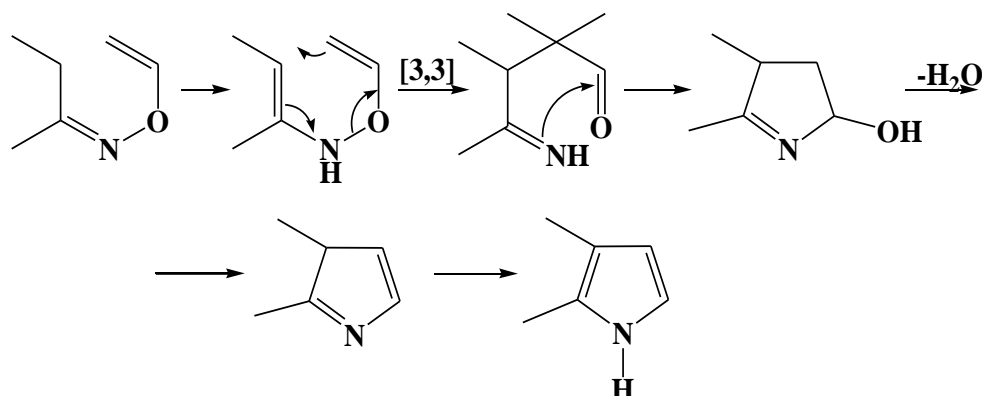
1. Ацетиленнің кетоксим карбанионының нуклеофильді шабуылы:



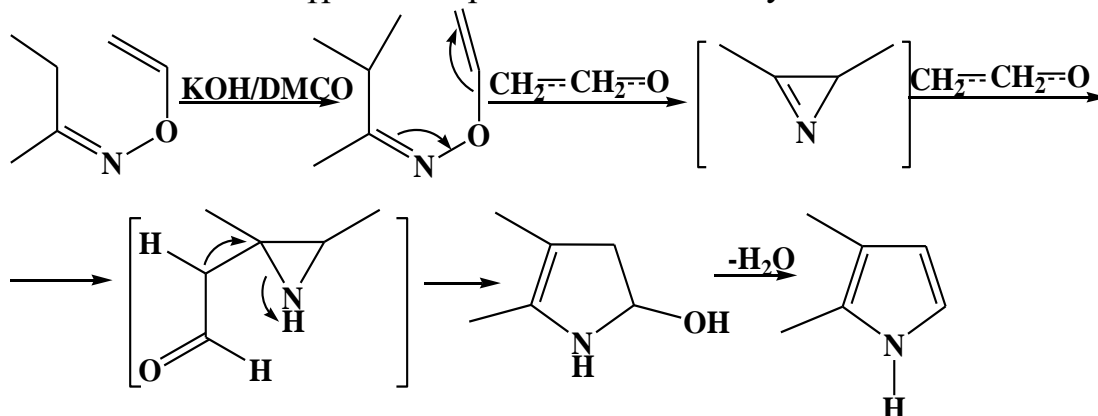
2. 1,3-кетоксимді сусыздандыру және ацетиленге 1,3-дипольді (немесе сәйкес винилнетрендi) қосу:



3. [3,3]-аралық О-винилкетоксимдерде алдыңғы прототропты изомерленумен сигматропты ығысу:



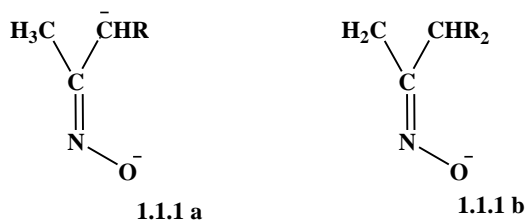
Кейіннен басқа механизм ұсынылды [55], аралық О-винилкетоксимнен винил спиртін (ацетальдегид) 2-элиминациялау механизміне балама және азиридинге энолат ионы түріндегі сірке альдегидін қосу:



Конденсация супер негізді ортада жүзеге асырылатындығына байланысты ацетилен байланысының белсендірілуіне әсер етпеу мүмкіндігін есте ұстаған

жөн, ал кетоксимдердің жоғары СН-үштік байланысының қышқылдығы мен СН-қышқылдығын бағаламауға болмайды [56]. Бұл пиррол сақинасын құрудың алғашқы кезеңдеріндегі карбанионның маңызды рөлін көрсетуі мүмкін.

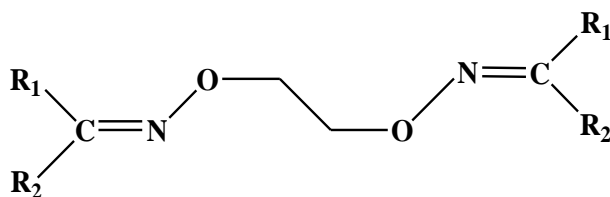
Жұмыста оксимдерден пирролдар синтезінің [57] аймақтық бағыттылығы зерттелді және 120⁰С кезінде ацетиленмен әрекеттесетін асимметриялық алкилкетоксимдер пиррол сақинасын қалыптастыру үшін тек метилен тобын қамтамасыз ететінін көрсетті. Дианионға қарсы (**1.1 a**), бір қарағанда, альтернативті син-дианионмен (**1.1 b**) салыстырғанда салыстырмалы түрде тұрақты болуы керек, онда жақын орналасқан зарядтардың итерілуі күштірек болуы керек.



Син-дианион (**1.1.1 b**) анти-дианионға (**1.1.1 a**) қарағанда тұрақты екендігі анықталды. Жоғары температурада (140⁰С) пиррол сақинасының түзілуіне метил тобы да қатыса бастайды, бұл конфигурациялық тепе-теңдіктің араласуымен байланысты болуы мүмкін ((син↔анти), өйткені асимметриялық кетоксимдер әдетте гидроксил тобының ең аз көлемді алмастырғышқа қатысты басым син-орентациясына ие [58].

Симметриялы, симметриялы емес және циклдік [59] кетондардың оксимдерінен пирролдарды синтездеудің белгілі нұсқалары бар, оларда ацетилен эквиваленті ретінде сілтілі металл – ДМСО супер негізді жою және катализдеу жүйесін қолдана отырып, винил галогенидтері немесе дигалоген қолданылады.

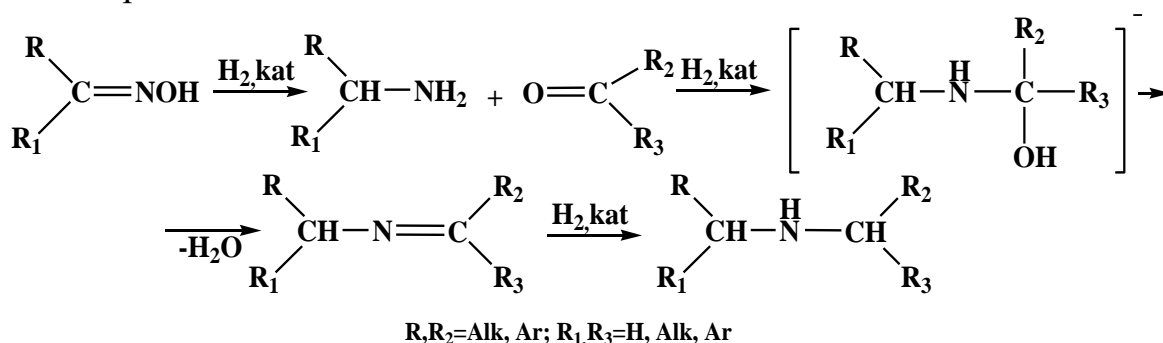
Әрекеттесуші заттардың қатынасы мен жағдайларын өзгерту арқылы реакцияны жеткілікті түрде таңдамалы түрде жүргізуге болады. Алайда, N-винилпирролдар аз шығымдылықпен түзіледі, кейбір жағдайларда дигалогенді галогенді оксимат анионымен нуклеофильді алмастыру процесі жүреді, бұл қосымша өнімдердің 1,2-бис-(алкилиден-иминокси)этандалар пайда болуына әкеледі [60]:



Оксимдерді қайта қалпына келтіру үшін тотықсыздандырғыштардың көп мөлшері қолданылады. Оксимдерді платина тобындағы металдар мен никельдің қатысуымен каталитикалық гидрлеу арқылы бастапқы аминге дейін тотықсыздандыруға болады [61], сондай –ақ металл гидридтері де қолданылады. Литий алюминий гидридімен тотықсыздандырылған кезде алифатты оксимдер жеткілікті жоғары шығымдағы жалғыз реакция өнімдері ретінде біріншілік аминдер береді. Алайда, арил кетоксимдерінің осындай тотықсыздануымен біріншілік аминдермен бірге екінші реттік аминдер түзіледі. Бұл нәтиже екінші реттік аминге дейін тотықсызданған амидке сәйкес реакция жағдайында оксимді қайта реттеуге байланысты болады.

Аминдерді синтездеудің белгілі әдістерінің ішінде сутегі атмосферасында катализатор бетінде оттегі және азот бар органикалық қосылыстардың әрекеттесу реакциясына негізделген гидроаминдеу әдісі маңызды орын алады. Бұл реакцияда аминдендіргіштер ретінде аммиак, біріншілік және қайталама аминдер, нитроқосылыстар және нитрилдер қолданылады [62].

Карбонилді қосылыстардың әртүрлі оксимдермен гидроаминденуі карбонилді қосылыстардың нитрилдермен гидроаминдену процесіне ұқсас тізбекті байланысқан реакциялар тізбегі болып табылады: гидрогенизация, конденсация және металды гетерогенді катализатордың бетінде алкилдену. Гетерогенді катализатордағы оксим – карбонил қосылысы – сутегі үш компонентті жүйеде [63] жүретін процестерді қарастырғанда жеке реакциялардың конъюгациясының қажеттілігі айқын болады:



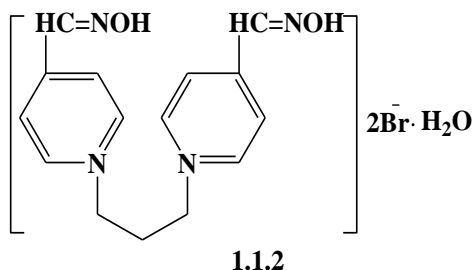
Катализатордың гидрлеу орындарындағы реакция барысында оксимдер кетимин түзілудің аралық сатысы арқылы бастапқы аминдерге дейін тотықсызданады. Содан кейін біріншілік амин карбонилді қосылыспен конденсацияланып, изометин түзеді, содан кейін соңғысының гидрогенизациясы жүреді [64].

Осылайша, оксимдердің реактивтілігі туралы әдебиет деректерін қысқаша талдау барысында жеткілікті қолжетімді және оңай алынатын оксимдерді пайдалана отырып, әртүрлі фармакофорлық топтарды біріктіретін және потенциалды биологиялық белсенділігі бар заттардың арсеналын кеңейтетін қосылыстардың көп мөлшерін синтездеуге болатынын көрсетеді.

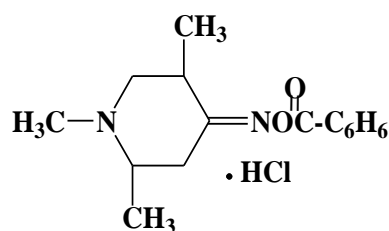
Оксимдер мен олардың туындыларының биологиялық белсенділігін зерттеу кезінде бұл қосылыстардың олардың синтезінде дәрілік заттар мен

аралық заттар, сонымен қатар биологиялық белсенді қосылыстар ретінде қызығушылық тудыратынын көрсетті.

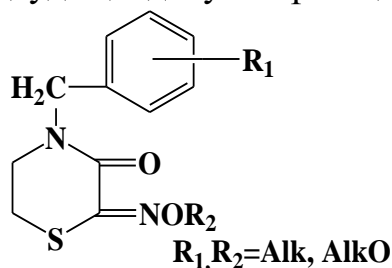
Медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылатын препараттардың ішінде холинэстераза реактиваторы болып табылатын және фосфорорганикалық заттармен улану үшін қолданылатын дипироксимді (1,1'-триметилен-бис-14-гидроксииммоно-метил)пиридиний бромидін (**1.1.2**) атап өтуге болады [65-68].



γ-пиперидон туындыларының қатарында 1,2,5-триметилпиперидон-4 О-бензоилоксим гидрохлориді морфинге, промедолға және этанолға қарсы антагонистік белсенділікті көрсетеді [69]:



2-оксим тиоморфолиндион-2,3 туындылары асқазан қышқылының секрециясын тежейтін цитопротекторлық белсенділікке ие, бұл оларды асқазанның ойық жарасын емдеуде қолдануға мүмкіндік береді [70]:

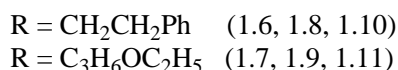
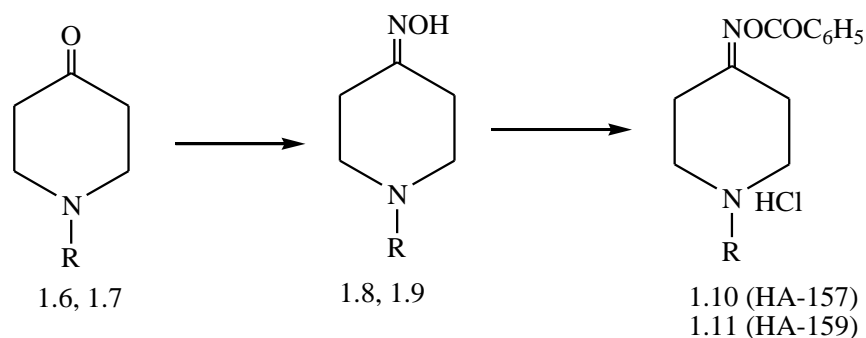


Оксимдер мен олардың туындыларының синтезі тірі ағзаға әсер ететін агенттердің арсеналын кеңейтуге мүмкіндік береді. Осылайша (**1.1.3**) формуладағы оксимдердің эфирлері құнды фармакологиялық қасиеттерге ие, олар: никотин өлімін тежейді, жергілікті жансыздандырғыш, ауыруды басатын және гипотензиялық әсерге ие, ағып жатқан электр тогының соғуын басады, жүрек спазмын тежейді, ойық жараларды және асқазан моторикасын басады [71].

1.3 Құрамында пиперидин бар оксимдердің және олардың күрделі эфирлерінің қасиеттері

Пиперидиндер химиясының маңызды және қызықты салаларының бірі N-орынбасқан 4-оксопиперидиндер болып табылады, олардың карбонил тобы биологиялық белсенділіктің кең спектрі бар әртүрлі жаңа қосылыстарға әкелетін химиялық модификациялардың реакция орталығы болып табылады.

«А.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында бірқатар оксимдер мен олардың күрделі эфирлерінің синтезін жүргізді:



Синтезделген қосылыстардан оксим 1-(2-фенилэтил)пиперидин-4-он (1.8, HA-162), оксим 1-(3-этоксипропил)-пиперидин-4-он (1.9, HA-161), бензой эфирінің гидрохлориді 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидин (1.5, HA-157), бензой эфирінің гидрохлориді 1-(3-этоксипропил)-4-кетоксимпиперидин (1.11, HA-159) Қазақ ветеринариялық ғылыми-зерттеу институтында фармакологиялық белсенділікке зерттелді.

Жаңа қосылыстардың биологиялық белсенділігі мен уыттылығы лидокаин (аритмияға қарсы белсенділік), димедрол және тавегил (гистамин-1 блоктаушы немесе аллергияға қарсы әсер), но-шпа (спазмолитикалық әсер) және трамал (анальгетикалық белсенділік) алынған анықтамалық препараттардың деректерімен салыстырылды.

Сынақтар көрсеткендей, жаңа қосылыстардың мембрананы тұрақтандырушы әсері жоқ. Дегенмен, ПДТК тұрғысынан HA-162 гистамин өндіретін дегрануляция үлгісінде дифенгидраминмен салыстыруға болатын. Сондай-ақ, скрининг нәтижелері бойынша осы серияға тән жоғары спазмолитикалық белсенділікті бағалауға болады: HA-157, 161, 162 қосылыстары эталондық препарат – но-шпа белсенділігімен салыстыруға болады. Барлық 4 қосылыс анальгетиктер ретінде жоғары белсенділікке ие. Сонымен қатар, олардың барлығы трамалды әсер ету ұзақтығынан айтарлықтай асып түседі. HA-161 және HA-162 лидокаинмен салыстыруға болатын жоғары антиаритмиялық белсенділікке ие.

Биологиялық тестілеу нәтижелері НА-157, 161, 162 қосылыстары потенциалды спазмолитикалық және аритмияға қарсы препараттар ретінде терең зерттеу үшін перспективалы екенін көрсетеді. Сонымен қатар, зерттелген қосылыстар перспективалы анальгетиктер ретінде де қызығушылық тудырады [77-80] және кеңейтілген биологиялық зерттеулерге ұсынылады.

1.4 Құрамында фтор бар ароматты қосылыстардың қасиеттері

1.4.1 Құрамында фтор орынбасарлары бар ароматты және гетероциклді қосылыстардың биологиялық белсенділігі

Құрамында фтор бар препараттар шамамен 60 жыл бұрын пайда болды. Осы уақытта галотан CF_3CHClBr сияқты уытты емес анестетиктер синтезделді. Фторды енгізу кезінде стероидты гормондардың белсенділігінің күрт артуы анықталды. Содан бері медициналық тәжірибеде қолданылатын құрамында фтор бар препараттардың саны артып келеді. Фторорганикалық химияның жетістіктерімен көптеген фторланған аралық өнімдер қол жетімді болды және өнеркәсіптік ауқымда шығарылады. Бұл фторы бар дәрілік заттар химиясының қарқынды дамуына ықпал етеді.

Қазіргі уақытта органикалық қосылыстардың молекулаларындағы сутегі атомдарын фтормен алмастырудың олардың биологиялық қасиеттеріне әсері туралы ауқымды деректер жинақталған. Айтарлықтай жетістіктерге қарамастан, физиологиялық белсенді фтор қосылыстарының химиясы өз саяхатының басында ғана кездеседі.

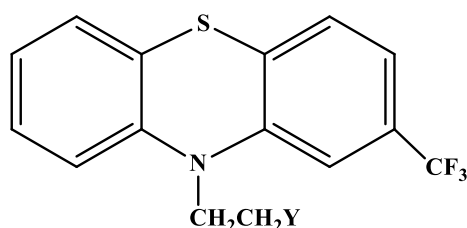
Осы саладағы жарияланымдар және әсіресе патенттер саны тез өсуде және олардың едәуір бөлігі құрамында фтор бар орынбасқан ароматты және гетероциклді қосылыстарға қатысты.

Биологиялық белсенділігі бар молекулаға фтор атомдарын енгізу орнын дұрыс анықтаған кезде, оның қышқыл-негіздік және басқа қасиеттеріне аз әсер етеді, организм құрамында фтор атомы бар қосылысты аналогынан ажырата алмайды және оны сіңіреді. Бұл принцип – «маскировка әсері» – антиметаболиттік заттардың – п-фтор-фенилаланин-п- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, 5,5-трифторлейцин – $\text{CF}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$, нуклеин қышқылдарының компоненттерін құруға, мысалы 5 - фторурацил негіз болады. Бұл препараттар табиғи метаболиттермен сәтті бәсекелеседі. Биологиялық жүйелердегі соңғысын метаболизмнің белгілі бір сатысында фторланған аналогтармен алмастыру патологиялық жасушалардың өмірлік процестерінің тежелуіне әкеледі, олардың дамуын тоқтатады. С.А.Гитлер, Р.А.Жук және олардың әріптестері жасаған фторафур, α -тетрагидрофурил-5-фторурацил препараты ісікке қарсы агент ретінде кеңінен қолданылды [81].

Белгілі дәрілік препараттарға фторды қосу олардың әсерін айтарлықтай күшейтетін көптеген мысалдар белгілі, сондықтан мұндай қосылыстардың фтор туындылары синтезделеді. Бұл жағдайда емдік әсердің себебі

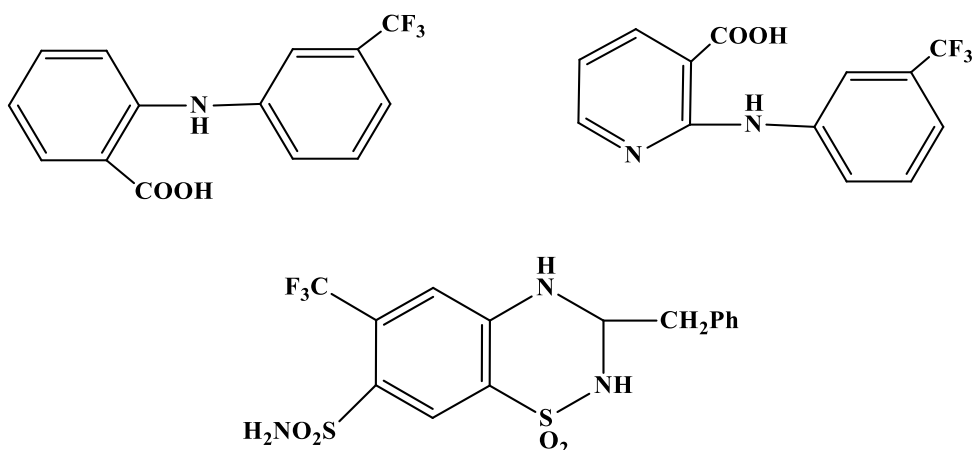
қосылыстың майда ерігіштігінің (гидрофобтылығының) жоғарылауы болып табылады, нәтижесінде ол мидың қан тосқауылына оңай еніп, орталық жүйке жүйесіне оңай жетеді. Құрамында фтор бар заттардың электрондық табиғатын, гидрофобтық параметрлерін (Ганч π -тұрақтысы) анықтау биологиялық белсенді қосылыстарды мақсатты синтездеудің жаңа жолдарын ашты.

«Психикалық ауруды» емдеу үшін құрамында фтор атомдары бар көптеген дәрі-дәрмектер синтезделеді және қолданылады. Перфторалкил топтарын, атап айтқанда CF_3 тобын енгізу препараттардың күштірек және ұзағырақ әсерін қамтамасыз етеді. Қазіргі уақытта жүйке жүйесін тыныштандыратын дәрі ретінде фенотиазин негізіндегі препараттар қолданылады. Промазиннің трифторметилденген тұз туындысы промазиннің өзінен 5 есе тиімдірек [82,83].

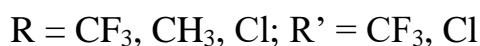
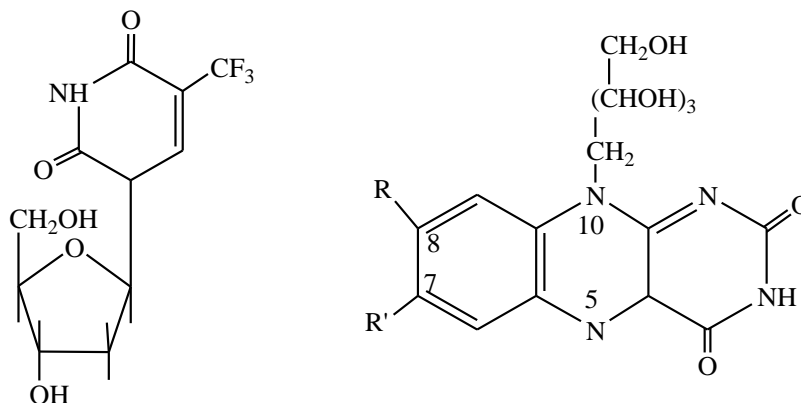


Шизофренияны және орталық жүйке жүйесінің басқа ауруларын емдеу үшін азот атомында ω -диалкиламин- немесе пиперазинил қалдықтары бар 2-трифторметилфенотиазин туындылары – трифтазин, фторфеназин, фторфеназин-деканоат қолданылады.

Құрамында фтор бар стероидты емес қабынуға қарсы препараттар кейбір жағдайларда қабынуға қарсы белсенділікте аспиринен айтарлықтай асып түседі. Мысалы, флумизол фенилбутазоннан екі есе артық [84]. Флюфенамик және нифлюмин қышқылы де қабынуға қарсы стероидты емес препараттар болып табылады.

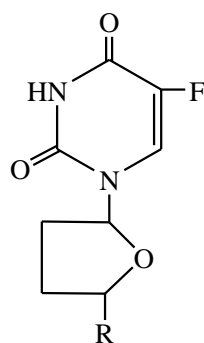


Күшті диуретиктер 1,2,4-бензотиадиннің трифторметил туындылары болып табылады, мысалы, бендрофлуметиазид, олардың уыттылығы өте төмен және тұз балансының қалыпқа келуіне ықпал етеді.



Тиминнің метил тобындағы немесе рибофлавиннің бір немесе екі CH_3 тобындағы сутегі атомдарын фтормен ауыстыру ($R = R' = CH_3$) вирусқа қарсы белсенділігі бар препараттардың пайда болуына әкелді [85,86]. 2-дезоксирибозасы бар 5-трифторметилурацилдің нуклеозиді ағзаға сіңіп, жалған дезоксирибонуклеин қышқылын түзеді. Бұл препараттың жоғары канцеролитикалық және вирусқа қарсы белсенділігімен байланысты. Рибофлавин молекуласындағы метил топтарының бірін трифторметил тобымен ауыстыру сүт қышқылы бактерияларының өсуін тежейтін В2 витаминінің антагонистерін дайындайды [87]. 8-позициядағы CF_3 тобын қамтитын аналог ең көп әсер етеді. Рибофлавиннің күшті антагонистері-хлотрифторметил - және дитрифтореметил-изоаллоксазиндердің 10-рибитил туындылары ($R = CF_3, R' = Cl, R = Cl, R' = CF_3; R = R' = CF_3$). Соңғы қосылыс вирусқа қарсы айтарлықтай әсер етті. Осылайша, бұл жағдайда рибофлавин молекуласында сутегі атомдарын фтормен алмастыру және "маскировка" принципін жүзеге асыру үшін дұрыс орын таңдалды, өйткені орто-7,8-диметил тобының болуы ($R = R' = CH_3$) оның витаминдік белсенділігін қамтамасыз ететін маңызды құрылымдық факторлардың бірі болып табылады [88]. Алайда, іс жүзінде пайдалы препаратты табу үшін қосылыстардың осы тобын одан әрі мұқият фармакологиялық зерттеу қажет.

Дәрілік заттарды жобалағанда және оларға құрамында фтор бар алмастырғыштарды [89] енгізген кезде қосылыстың липофильділігінің қаншалықты жоғарылағанын, оның оптималды мәннен асып кеткенін қатаң бақылау қажет. Айқын мысал ретінде 2-позициядағы тетрагидрофуран сақинасындағы CF_3 және $C(CF_3)_3$ топтары бар фторофур туындыларының ($R=H$) синтезі табылады.



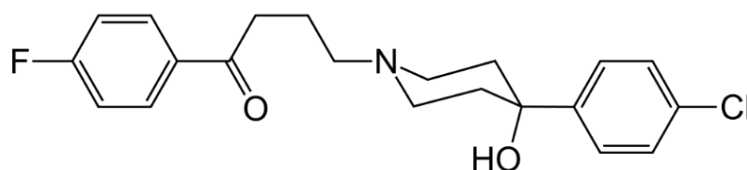
R=H, CF₃, C(CF₃)₃

Бұл қосылыстардың ісікке қарсы да, вирусқа қарсы белсенділігі де жоқ екені анықталды. Бұл олардың өте жоғары липофильділігіне байланысты, ол R=CF₃ үшін 2,8 және R=C(CF₃)₃ үшін 3,7 құрайды. Осы типтегі ісікке қарсы заттар үшін 1-ге жақын таралу коэффициенті оңтайлы болып саналады [90,91].

Құрамында трифторметил тобы бар 5-фенилисотиазолил-4-формамидо)пенициллин қышқылының туындылары бактерияға қарсы белсенділікке ие. Трифторметилді орынбасқан құрамында анальгетиктер ретінде патенттелген диазолин пиримидин-5-он бар.

Сондай-ақ, фторбензоат фрагменттері бар заттар антипсихотиктерде галоперидол, дроперидол, мелперон ретінде зерттелген.

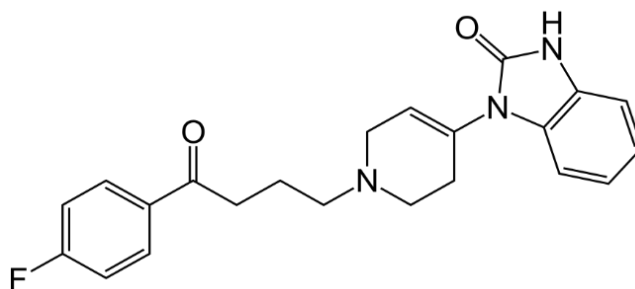
Галоперидол (1.19) – антипсихотикалық, бутирофенон туындысы. 1957 жылы Бельгияның Janssen Pharmaceutica фирмасында әзірленіп, сыналған [92]. Ол шизофрения [93], маниакальды күйлер, сандырақ бұзылулар, қоздырылған депрессия, олигофрениялық, инволюциялық, эпилептиформды, алкогольдік психоз және галлюцинациямен, психомоторлы қозумен жүретін басқа да ауруларда қолданылады. Көру галлюцинациялары бар алкогольдік делирий жағдайында галоперидолдың әсерінен моторлы тыныштандыру тез жүреді және галлюцинациялар жоғалады. Препараттың ұзартылған түрі бар - галоперидол деканоаты, 4 аптада бір рет инъекция жасау мүмкіндігі бар.



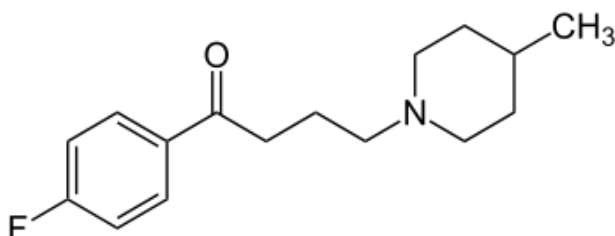
Дроперидол (1,20) – дәрілік зат. Ашық кремді кристалды ұнтақ, суда іс жүзінде ерімейді, спиртте аз ериді. Ауада және жарықта сақтағанда сарыға айналады. Бутирофенондар тобынан антипсихотикалық препарат [94]. Ол тез, күшті, бірақ қысқа мерзімді әсерге ие. Көктамыр ішіне енгізудің әсері 2-5 минуттан кейін пайда болады, максимумға 20-30 минуттан кейін жетеді. Әсері дозаға байланысты 2-3 сағатқа дейін созылады.

Препарат анальгетиктердің және ұйықтататын дәрілердің әсерін күшейтеді. Оның шокқа қарсы және құсуға қарсы қасиеттері бар. Ол α-

адренолитикалық әсерге ие; орталық допаминдік рецепторларды блоқтайды; антихолинергиялық белсенділігі жоқ.



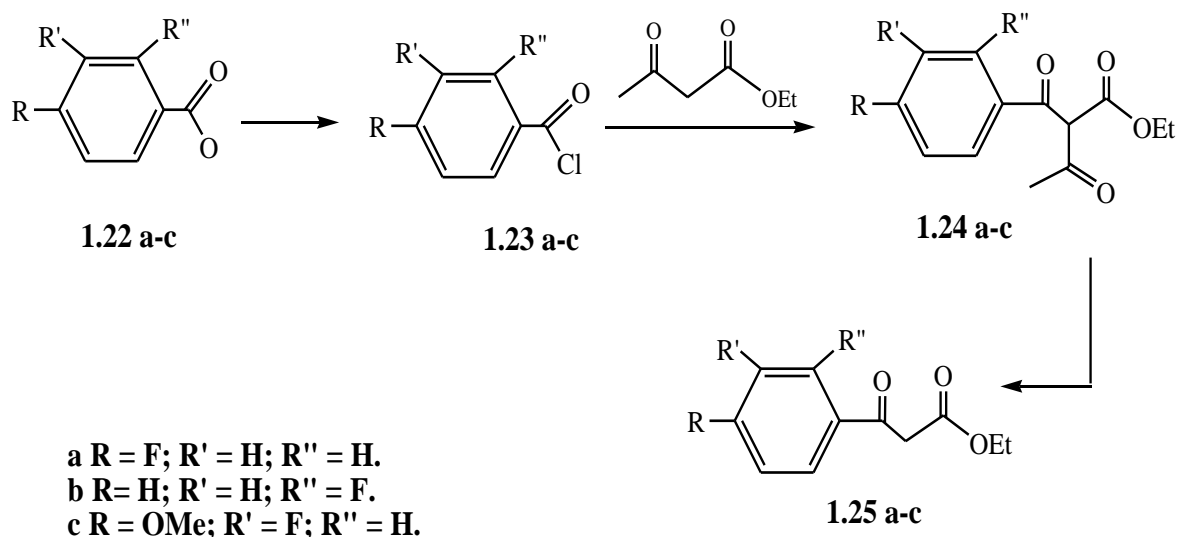
Мелперон (1.21) – бутирофенон химиялық класындағы атипті антипсихотикалық препарат [95], ол оның құрылымын антипсихотикалық галоперидолға ұқсас етеді. Клиникалық тәжірибеге алғаш рет 1960 жылдары кірді.



1.4.2 Құрамында фторы бар биологиялық белсенді заттарды зерттеу

3-(фторарил)-3-кетопропион қышқылының эфирлері фторхинолондар тобындағы бактерияға қарсы препараттарының, сондай-ақ басқа да бірқатар биологиялық белсенді қосылыстардың химиялық синтезінде аралық заттар ретінде қолданылады [96].

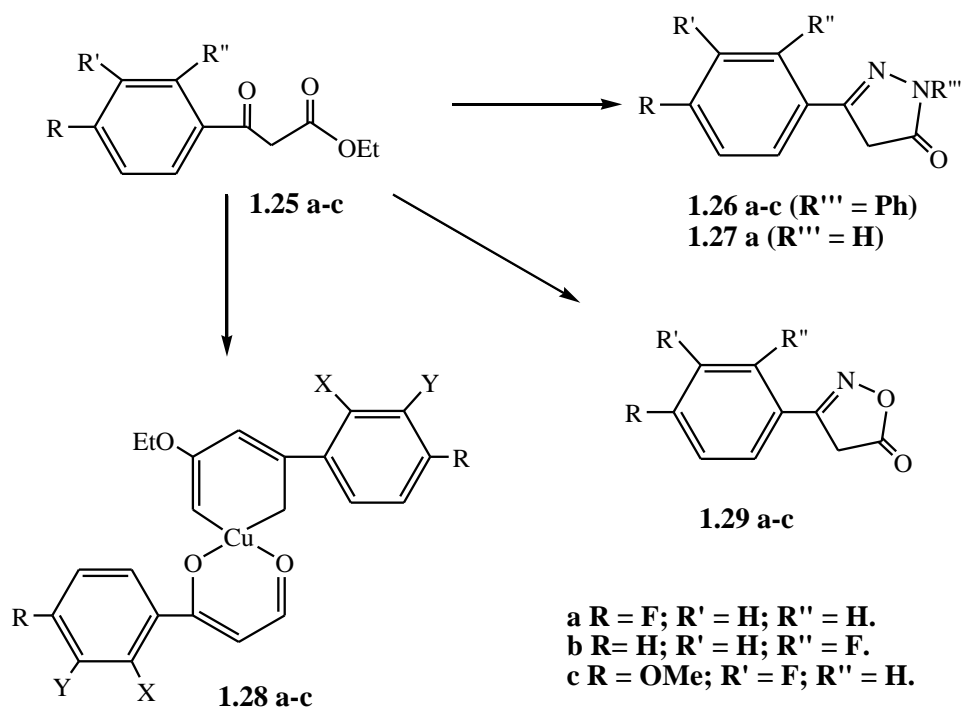
Соңғы жылдары Беларусь мемлекеттік техникалық-медициналық университетінің бір топ зерттеушілері құрамында фтор бар микобактерицидтік белсенді заттарды синтездеумен айналысты. 3-фторарил-3-кетоэфирлер сериясының кейбір қолданылған жартылай өнімдері үшін микобактерицидтік белсенділік күтпеген жерден табылды. Мысалы, карбоксил тобына орто позицияда фтор атомы бар кетоэфир 1.25b жоғары микобактерияға қарсы белсенділікке ие. Оның үстіне, ол 1.25a аналогтық қосылысынан айтарлықтай жоғары. Фторы бар кетоэфирлердің саны 1,25 сол зерттеушілер тобы әзірлеген әдіспен синтезделді. Бұл әдіс пиридиннің қатысуымен ацетосірке эфирін фторбензой қышқылының хлоридтерімен ацильдеуден тұрады және магний хлориді мен одан кейін 3-(фторарил)-3-кетопропион қышқылдарының арилцетосірке эфирлерінің ыдырауы мыс (II) ацетаты бар тиісті хелаттарды қалыптастыру арқылы жүзеге асырылды [97].



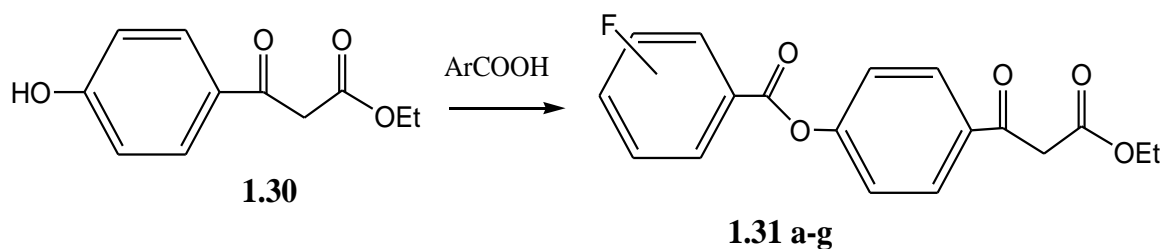
Құрамында фторы бар кетоэфирлердің бұл қатары оларды орынбасқан азолдар мен мыс (II) хелат кешендеріне айналдыру үшін таңдалды. Өйткені құрамында фтор бар азолдар микобактерицидтік қасиетке ие. Орынбасқан 3-арилкетозэфирлердің синтетикалық потенциалы кең. 3-арилкетозэфирлерді аралық өнім ретінде пайдалану арқылы хинолондардан басқа бірқатар гетероциклді қосылыстарды алуға болады [98]. Кетоэфирлер 1.22а-с көмегімен сәйкес пиразолондар 1.23а-с және 1.24а синтезделді. Бұл қосылыстар кетоэфирлердің 1.22а-с сәйкесінше фенилгидразинмен немесе гидразингидратпен әрекеттесуі арқылы алынды. Бұл жағдайда алдымен кетоэфирдің гидразиндермен реакциясы кезінде сәйкес гидразон түзіледі, ол реакция жағдайында молекулалық циклизация нәтижесінде мақсатты пиразолонға айналады. Сонымен бірге алынған пиразолондар 1.23а,б эталондық препараттардың белсенділігімен салыстыруға болатын антимиобактериялық белсенділікті көрсетеді. Стандарттар ретінде микобактерияға қарсы белсенділігі бар және туберкулезді емдеу үшін қолданылатын изониазид пен пиразинамид қолданылады.

3-фторарил-3-кетозэфирлер негізінде жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алу бойынша осы зерттеулерді әзірлеу барысында мыс (II) бар бірқатар комплекстер де алынды. Хелаттау 1,3-дифункционалды қосылыстардың биологиялық белсенділігін айтарлықтай өзгерте алады. Мақсатты фторы бар мыс(II) β-кетозэфирлері 1.28а-с сәйкес β-кетозэфирлер 1.25а-с мыс (II) ацетаты моногидратымен реакциясы арқылы синтезделді.

1.28а кешенінің микобактерияға қарсы белсенділігі бастапқы 1.25а лигандынан жоғары [99-101].



Одан әрі зерттеу объектілері ретінде құрамында фтор бар 3-арил-3-кетозфирлер 1,31a-g таңдалды. Бұл қосылыстар бұрын 4-гидроксibenзой қышқылынан төрт сатыда алынған фенол 1,30-дан синтезделді [102].



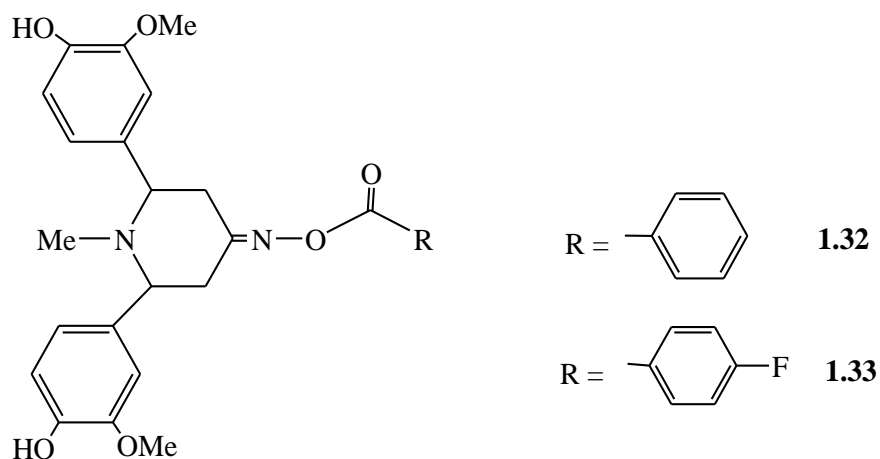
a Ar = 4-F-C₆H₄; b Ar = 3-F-C₆H₄; c Ar = 3,4-F₂-C₆H₃; d Ar = 3,5-F₂-C₆H₃; e Ar = 4-OMe-3-F-C₆H₃; f Ar = 4-OMe-2-F-C₆H₃; g Ar = 4-OMe-2,3-F₂-C₆H₃.

Мақсатты бензоаттарды синтездеу үшін 1.31-дициклогексилкарбодимид пен диметиламинопиридиннің қатысуымен 1.30 фторбензой қышқылдарымен қосылысты этерификациялау қолданылды. Синтезделген қосылыстардың ішінде референтті циклосерин, пиразинамид және изониазидтің микобактерияға қарсы белсенділігінен белсенділігі жоғары заттар болды. Карбоксил тобына орто позицияда фтор атомы бар кетозфир 1.31f ең белсенді болып шықты. Сондай-ақ, фторы бар кетозфирлердің 1,31a-g белсенділігіне бензоат фрагментіндегі фтор атомдарының саны ғана емес, сонымен қатар олардың ароматты сақинадағы салыстырмалы орналасуы да әсер ететіні деректерден белгілі болды. Осылайша, 4- және 3-фторбензоаттар 1.31a,b бірдей белсенділікке ие, туберкулезге қарсы циклосерин препаратының белсенділігімен салыстыруға болады. Бұл ретте 3,4-дифторбензоат 1.31c

айтарлықтай антимикобактериялық қасиеттерге ие емес. Алынған қосылыстардың микобактериялық қасиеттерін *Mycobacterium terrae* 15755-ке қатысты зерттеу. Стандарт ретінде изониазид пен пиразинамид қолданылды, олар микробактерияға қарсы әсері бар және туберкулезді емдеуде қолданылады [103].

Қорытындылай келе, жаңа микобактерицидтерді алу үшін 3-фторарил-3-кетоэфирлердің синтетикалық түрлену мүмкіндіктері келтірілген мысалдармен шектелмейтінін атап өткен жөн. Алынған қосылыстарда 3-кетоэфир тобы бар, оның химиялық түрленуін фармакофиялық функционалдық топтары бар қосылыстардың мақсатты синтезі үшін қолдануға болады. Микробиологиялық зерттеулерден алынған деректер фторы бар микобактерицидтердің мақсатты синтезі үшін пайдалы болатыны сөзсіз.

Майсор институтының [104] жұмысында, Карнатака, Үндістан, ваниль альдегидінен алынған пиперидин-4-бір оксимінің фторбензоаттары зерттелді.



Бұл жұмыстың авторлары фенил фрагментінің күрделі эфиріндегі әртүрлі орынбасарларды өзгерту арқылы потенциалды антиоксиданттар және микробқа қарсы агенттер ретінде ваниль альдегидінен алынған пиперидин-4-бір оксимдерінің күрделі эфирлерін синтездеу мақсатын көздеді.

Бізді қызықтыратын 1,33 өнім, 77 % шығымдылықпен алынды, мұнда фенил бөлігінің күрделі эфирінде пара позициясында фтор бар. Зеңге қарсы белсенділікті зерттеу көрсеткендей, фенил фрагментінің күрделі эфирінің парапозициясында электртеріс фтор атомы бар 1.33 қосылысы стандартты флуконазолмен салыстырғанда *Aspergillus flavus*-қа қарсы белсенді зеңге қарсы агент ретінде көрінеді [105]. Микробқа қарсы маңызды потенциалды әсер пара-позицияда фтор сияқты электрондарды тартып алатын алмастырғыштардың болуы болып табылады. Бұл зерттеулер нәтижесінде алынған заттардың, соның ішінде фенил фрагментінің күрделі эфирінің парапозициясындағы фтордың биологиялық потенциалды белсенді екендігін және болашақта дәрілік химиядағы зерттеулерге оң серпін беретінін көрсетті.

2 ЗЕРТТЕУДІҢ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ӘДІСТЕРІ

2.1 Химиялық тәжірибелердің материалдары

Химиялық тәжірибелер жүргізуге арналған материалдар «А.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасының қоймасынан (органикалық ерітінділер, мен бастапқы зат ретінде алынған реактивтер) алынды. Реакцияларды жүргізуге және қосылыстарды қайта кристалдауға арналған еріткіштердің тазалығы, қажет болған жағдайда, қайта айдау арқылы қол жеткізілді. Реакция барысы және өнімдердің тазалығы ЖҚХ пластинкалары арқылы анықталды. Реакция барысында нәзік органикалық синтезге қажетті әртүрлі химиялық ыдыстар пайдаланылды. Түзілген тұнбаларды сүзу үрдісінде фильтр қағаздары оңтайлы қолданылды.

2.2 Химиялық тәжірибелердің әдістері

Реакцияның жүру барысы және қосылыстардың даралығы йод буы бар дақтардың көрінуімен, белсенділіктің III дәрежелі алюминий оксиді бойынша ЖҚХ арқылы бақыланады. ИҚ спектрлері «Nicolet 5700» спектрометрінде KBr түйіршіктерінде және пластиналар арасында жазылады. Зерттелетін қосылыстардың CDCl_3 құрамындағы ЯМР ^{13}C және ^1H спектрлері «Jeol» (Жапония) компаниясы шығарған JNM-ECA400 спектрометрінде 400 МГц жұмыс жиілігімен жазылды.

*1-(*n*-фторбензоиламид)пиперидин алу (2.2).*

Магниттік араластырғыш пен кальций хлориді түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған екі мойынды дөңгелек түбі бар колбаға тамшылатқыш воронка арқылы абсолютті бензолда ерітілген 1 г (0,0117 моль) пиперидин (2.1) салынады. Осы ерітіндіге бөлу воронкасы арқылы алдын ала 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,69 мл (0,0059 моль) *n*-фторбензоилхлорид тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақылайды. Пиперидин гидрохлоридінің ақ тұнбасының қарқынды түзілуі байқалады, ол реакция аяқталғаннан кейін Шотто воронкасында сүзіледі, ал ерітінді су ағыны сорғысының вакуумының астындағы айналмалы буландырғышқа шоғырланады. Алынған майлы қалдық біраз уақыт өткен соң кристалданады. Нәтижесінде 1,56 г (теориялықтан 64%) ашық сары кристалдар түрінде 1-(*n*-фторбензоиламид)пиперидин (2.2) алынды, $T_{\text{балқу}} 58-60^\circ\text{C}$, $R_f 0,78$ (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан-3:2).

Табылды, % : C 69,03 H 6,52. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOF}$

Алынды, % : C 69,54; H 6,81.

ИҚ спектр, cm^{-1} : 1635.0 (C=O); 2854.5, 2927.1 (C-H).

1-(м-фторбензоиламид)пиперидин алу (2.3).

Магниттік араластырғыш пен кальций хлориді түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған екі мойынды дөңгелек түбі бар колбаға тамшылатқыш воронка арқылы абсолютті бензолда ерітілген 1 г (0,0117 моль) пиперидин (2.1) салынады. Осы ерітіндіге бөлу воронкасы арқылы алдын ала 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,71 мл (0,0059 моль) *м*-фторбензоилхлорид тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақылайды. Пиперидин гидрохлоридінің ақ тұнбасының қарқынды түзілуі байқалады, ол реакция аяқталғаннан кейін Шотто воронкасында сүзіледі, ал ерітінді су ағыны сорғысының вакуумының астындағы айналмалы буландырғышқа шоғырланады. Нәтижесінде 1,22 г (теориялықтан 50 %) ашық сары сұйық түрінде 1-(*м*-фторбензоиламид)пиперидин (2.3) алынды, R_f 0,78 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан-3:2).

Табылды, % : С 69,15 ; Н 6,48. $C_{12}H_{14}NOF$

Алынды, % : С 69,54; Н 6,81.

ИҚ спектр, cm^{-1} : 1635.1 (C=O); 2857.2, 2938.8 (C-H).

1-(м-фторбензоиламид)пиперидиннің β -циклодекстринмен комплексін алу.

5 мл этил спиртіндегі 0,3 г (0,00145 моль) 1-(*м*-фторбензоиламид)пиперидиннің (2.3) және 20 мл дистилденген судағы 1,64 г (0,00145 моль) β -циклодекстриннің ыстық ерітінділері араласады. Қоспаны кептіргіш пешке салады, этанол мен суды 50-55⁰С буландырады. Нәтижесінде 1,63 г 1-(*м*-фторбензоиламид)пиперидиннің β -циклодекстринмен комплексі алынды.

1-(о-фторбензоиламид)пиперидин алу (2.4).

Магниттік араластырғыш пен кальций хлориді түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған екі мойынды дөңгелек түбі бар колбаға тамшылатқыш воронка арқылы абсолютті бензолда ерітілген 1 г (0,0117 моль) пиперидин (2.1) салынады. Осы ерітіндіге бөлу воронкасы арқылы алдын ала 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 1,05 мл (0,0088 моль) *о*-фторбензоилхлорид тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақылайды. Пиперидин гидрохлоридінің ақ тұнбасының қарқынды түзілуі байқалады, ол реакция аяқталғаннан кейін Шотто воронкасында сүзіледі, ал ерітінді су ағыны сорғысының вакуумының астындағы айналмалы буландырғышқа шоғырланады. Нәтижесінде 1,19 г (теориялықтан 49 %) ашық сары сұйық түрінде 1-(*о*-фторбензоиламид)пиперидин (2.4) алынды, R_f 0,76 (Al_2O_3 , элюент - бензол:диоксан-3:2).

Табылды, % : С 68,93; Н 6,45. $C_{12}H_{14}NOF$

Алынды, % : С 69,54; Н 6,81.

ИҚ спектр, cm^{-1} : 1627.1 (C=O); 2857.3, 2915.5 (C-H).

1-(o-фторбензоиламид)пиперидиннің β-циклодекстринмен комплексін алу.

5 мл этил спиртіндегі 0,3 г (0,00145 моль) 1-(o-фторбензоиламид) пиперидиннің (2.4) және 20 мл дистилденген судағы 1,64 г (0,00145 моль) β-циклодекстриннің ыстық ерітінділері араласады. Қоспаны кептіргіш пешке салады, этанол мен суды 50-55⁰С буландырады. Нәтижесінде 1,94 г 1-(o-фторбензоиламид)пиперидиннің β-циклодекстринмен комплексі алынды.

1-(n-фторбензоиламид)морфолин (2.6) алу.

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 20 мл абсолютті бензолда 1 г (0.0115 моль) морфолинді (2.5) және 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 0.68 мл (0.0057 моль) n-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 1,79 г (75 % теориялықтан) 1-(n-фторбензоиламид)морфолин (2.6) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде, R_f 0,77 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды

Табылды, % : С 62.47; Н 5.43 C₁₁H₁₂FNO₂

Алынды, % : С 63.15; Н 5.78.

ИК спектрі, см⁻¹: 1631.7 (C=O); 2850.8, 2937.6 (C-H).

1-(n-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексін алу.

0.3 г (0.00143 моль) 1-(n-фторбензоиламид)морфолиннің (2.6) 5 мл этил спиртіндегі және 1,63 г (0.00143 моль) β-циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50⁰С-та буландырады, нәтижесінде 1.76 г 1-(n-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексі алынды.

1-(m-фторбензоиламид)морфолин (2.7) алу.

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 15 мл абсолютті бензолда 1 г (0,0115 моль) морфолинді (2.5) және 15 мл абсолютті бензолда ерітілген 0.7 мл (0.0057 моль) m-фторбензоил хлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 1.34 г (56 % теориялықтан) 1-(m-фторбензоиламид)морфолин (2.7) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде, R_f 0,76 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды.

Табылды, % : С 62.54; Н 5.46 C₁₁H₁₂FNO₂

Алынды, % : С 63.15; Н 5.78.

ИК спектрі, см⁻¹: 1644.9 (C=O); 2857.2, 2902.2 (C-H).

1-(м-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексін алу.

0.3 г (0.00143 моль) 1-(м-фторбензоиламид)морфолиннің (2.7) 5 мл этил спиртіндегі және 1.63 г (0.00143 моль)β-циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50⁰С-та буландырады, нәтижесінде 1.73 г 1-(м-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексі алынды.

1-(о-фторбензоиламид)морфолин (2.8) алу.

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 15 мл абсолютті бензолда 0,5 г (0,0057 моль) морфолинді (2.5) және 10 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,34 мл (0,0029 моль) о-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 1,22 г (51 % теориялықтан) 1-(о-фторбензоиламид)морфолин (4) ашық сары түсті қалың сұйықтық түрінде R_f 0,73 (элюент – бензол-диоксан – 3:2) алынды.

Табылды, % : С 62.69; Н 5.54 C₁₁H₁₂FNO₂

Алынды, % : С 63.15; Н 5.78.

ИК спектрі, см⁻¹: 1635.0 (C=O); 2858.2, 2922.9 (C-H).

1-(о-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексін алу.

0,3 г (0.00143 моль) 1-(о-фторбензоиламид)морфолиннің (2.8) 5 мл этил спиртіндегі және 1,63 г (0,00143 моль) β-циклодекстриннің 20 мл дистилденген судағы ыстық ерітінділерін араластырады. Қоспаны кептіру шкафына орналастырады, этанол мен суды 45-50⁰С-та буландырады, нәтижесінде 1,73 г 1-(о-фторбензоиламид)морфолиннің β-циклодекстринмен комплексі алынды.

1-(п-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин алу (2.10)

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 20 мл абсолютті бензолда 1,5 г (0,0056 моль) дифенилметилпиперазинді (2.9) және осы ерітіндіге 10 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,56 г (0,0028 моль) п-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Нәтижесінде 0,62 г (64 % теориялықтан) 1-(п-

фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин (2.10) ақ түсті кристалл түрінде алынды, R_f 0,73 (элюент – бензол-диоксан – 3:2).

1-(m-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин алу (2.11)

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 20 мл абсолютті бензолда 2,0 г (0,00746 моль) дифенилметилпиперазинді (2.9) және осы ерітіндіге 35 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,74 г (0,00373 моль) *m*-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Алынған майлы қалдық біраз уақыт өткен соң кристалданады. Нәтижесінде 0,45 г (50 % теориялықтан) 1-(*m*-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин (2.11) ақ түсті кристалл түрінде алынды. $T_{\text{балқу}}$ 91-93⁰С, R_f 0,80 (элюент – бензол-диоксан – 3:2).

1-(o-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин алу (2.12)

Механикалық араластырғышпен және хлоркальций түтігі бар кері тоңазытқышпен жабдықталған көлемі 100 мл екі мойын тәрізді колбаға 20 мл абсолютті бензолда 1,5 г (0,0056 моль) дифенилметилпиперазинді (2.9) және осы ерітіндіге 20 мл абсолютті бензолда ерітілген 0,56 г (0,0028 моль) *o*-фторбензоилхлорид ерітіндісін құйғыш арқылы тамшылатып құяды. Реакциялық қоспаның қызуы және ақ тұнба түзілуі байқалады. Реакциялық қоспаны бөлме температурасында 1 сағат араластырады. Түзілген тұнба Шотта воронкасында сүзіледі, ерітінді роторлы буландырғышта айдалады. Алынған майлы қалдық біраз уақыт өткен соң кристалданады. Нәтижесінде 2,2 г (91 % теориялықтан) 1-(*o*-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин (2.12) ақ түсті кристалл түрінде алынды. $T_{\text{балқу}}$ 113-115⁰С, R_f 0,81 (элюент – бензол-диоксан – 3:2).

1-(2-этоксиэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.21)

Хлороформдағы 1,0 г (0,0058 моль) 1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидин (2.19) ерітіндісіне араластыру кезінде хлороформдағы адамантанкарбонилхлоридтің 3,44 г (0,0174 моль) ерітіндісі тамшылата отырып құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсінің өзгеруі байқалады. Реакциялық қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасы арқылы сүзіліп, диэтил эфирімен жуылады, алынған кристалды изопропил спиртінен қайта кристалданады. Нәтижесінде 1,58 г (теориялықтан 73,48%) 1-(2-этоксиэтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.21) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 154-157⁰С, R_f 0,84 (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 4:1).

1-(3-этоксипропил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.22)

Хлороформдағы 1,0 г (0,00534 моль) 1-(2-этоксипропил)-4-гидроксипиперидин (2.20) ерітіндісіне араластыру кезінде хлороформдағы адамантанкарбонилхлоридтің 3,18 г (0,0160 моль) ерітіндісі тамшылата отырып құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсінің өзгеруі байқалады. Реакциялық қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасы арқылы сүзіліп, диэтил эфирімен жуылады, алынған кристалды изопропил спиртінен қайта кристалданады. Нәтижесінде 1,4 г (теориялықтан 67,96 %) 1-(2-этоксипропил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.22) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 164-167⁰С, R_f 0,84 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

1-(3-этоксипропил)-4-гидроксипиперидин алу (2.20)

Кері тоңазытқышпен, тамшылататын воронкамен және термометрмен жабдықталған үш мойынды колбаға 10 мл сусыз изопропил спиртіне 0,41 г (0,0108 моль) натрийборгидридін салынады. Ерітіндіні араластыра отырып 30 мл абсолютті изопропанолда ерітілген 2 г (0,0108 моль) 1-(3-этоксипропил)-4-оксопиперидин (2.18) құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының аздап қызуы байқалады. Содан кейін қоспаны 55-60⁰С температурада 1 сағат қыздыра араластырады, одан кейін салқындатып, салқындатылған қоспаға (1:1) қатынаста сұйылтылған тұз қышқылын рН~2-3 дейін қосады. Одан әрі ерітінді рН~10-11 дейін қаныққан NaOH ерітіндісімен сілтіленеді және бензолмен бірнеше рет экстракцияланады. Алынған экстракт MgSO₄ арқылы кептіріледі, кептіргішті сүзгі қағазымен сүзіп, еріткіш тазартылады. Нәтижесінде 2,0 г (теориялықтан 99,01%) 1-(3-этоксипропил)-4-гидроксипиперидин (2.20) қоймалжың, түссіз сұйықтық түрінде алынады. R_f 0,06 (элюент – бензол-диоксан - 3:2)

1-(3-этоксипропил)-4-м-фторбензоилоксипиперидин гидрохлориді (2.29)

0,6 г (0,00534 моль) 1-этоксипропил-4-гидроксипиперидин (2.26) хлороформдағы ерітіндісіне араластыру кезінде хлороформдағы 1,02 г (0,0064 моль) 3-фторбензоилхлорид ерітіндісі тамызылады. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсінің өзгеруі байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасында сүзіліп, диэтил эфирімен жуылады. Алынған кристалл изопропил спиртінен қайта кристалданады. Нәтижесінде 0,61 г (теориялықтан 55,45%) 1-(3-этоксипропил)-4-м-бензоилоксипиперидин гидрохлориді (2.29) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 189-191⁰С, R_f 0,82 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидин (2.27)

Кері тоңазытқышпен, тамшылататын воронкамен және термометрмен жабдықталған үш мойынды колбаға 10 мл сусыз изопропил спиртіне 1,1 г

(0,0292 моль) натрийборгидридi салынады. Еритiндiнi араластыра отырып 30 мл абсолюттi изопропанолда еритiлген 5,0 г (0,0292 моль) 1-(3-этоксиперидин)-4-оксопиперидин (2.24) кұяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының аздап қызуы байқалады. Содан кейiн қоспаны 55-60⁰С температурада 1 сағат қыздыра араластырады, одан кейiн салқындатып, салқындатылған қоспаға (1:1) қатынаста сұйылтылған тұз қышқылын рН~2-3 дейiн қосады. Одан әрi еритiндi рН~10-11 дейiн қаныққан NaOH еритiндiсiмен сiлтiленедi және бензолмен бiрнеше рет экстракцияланады. Алынған экстракт MgSO₄ арқылы кептiрiледi, кептiргiштi сүзгi қағазымен сүзiп, ериткiш тазартылады. Нәтижесiнде 5,04 г (теориялықтан 99,98 %) 1-(3-этоксиперидин)-4-гидроксипиперидин (2.27) қоймалжың, түссiз сұйықтық түрiнде алынды. R_f 0,18 (элюент – бензол-диоксан - 3:2)

1-(2-этоксиперидин)-4-(2,6-дифтор)бензоилоксипиперидин гидрохлоридi
(2.30)

2,14 г (0,01236 моль) 1-(2-этоксиперидин)-4-гидроксипиперидин (2.27) хлороформдағы еритiндiсiне араластыру кезiнде хлороформдағы 4,35 г (0,0247 моль) 2,6-дифторбензоилхлорид еритiндiсi тамызылады. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсiнiң өзгеруi байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасында сүзiлiп, диэтил эфирiмен жуылады, Алынған кристалл изопропил спиртiнен қайта кристалданады. Нәтижесiнде 1,65 г (теориялықтан 71,43 %) 1-(2-этоксиперидин)-4-(2,6-дифтор)бензоилоксипиперидин гидрохлоридi (2.30) алынды. T_{балкy} 132-134⁰С, R_f 0,89 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-(2-этоксиперидин)-4-(трифторметил)бензоилоксипиперидин гидрохлоридi
(2.31)

2,37 г (0,0137 моль) 1-(2-этоксиперидин)-4-гидроксипиперидин (2.27) хлороформдағы еритiндiсiне араластыру кезiнде хлороформдағы 3,14 г (0,0151 моль) трифторметилбензоилхлорид еритiндiсi тамызылады. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсiнiң өзгеруi байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасында сүзiлiп, диэтил эфирiмен жуылады, Алынған кристалл изопропил спиртiнен қайта кристалданады. Нәтижесiнде 1,66 г (теориялықтан 31,86 %) 1-(2-этоксиперидин)-4-(трифторметил)бензоилоксипиперидин гидрохлоридi (2.31) алынды. T_{балкy} 145-147⁰С, R_f 0,89 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-бензил-4-гидроксипиперидин (2.28)

Керi тоназытқышпен, тамшылататын воронкамен және термометрмен жабдықталған үш мойынды колбаға 10 мл сусыз изопропил спиртiне 1,0 г (0,0264 моль) натрийборгидридi салынады. Еритiндiнi араластыра отырып 30 мл абсолюттi изопропанолда еритiлген 5,0 г (0,0264 моль) 1-бензил-4-оксопиперидин (2.25) кұяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының аздап қызуы байқалады. Содан кейiн қоспаны 55-60⁰С температурада 1 сағат қыздыра

араластырады, одан кейін салқындатып, салқындатылған қоспаға (1:1) қатынаста сұйылтылған тұз қышқылын рН~2-3 дейін қосады. Одан әрі ерітінді рН~10-11 дейін қаныққан NaOH ерітіндісімен сілтіленеді және бензолмен бірнеше рет экстракцияланады. Алынған экстракт MgSO₄ арқылы кептіріледі, кептіргішті сүзгі қағазымен сүзіп, еріткіш тазартылады. Нәтижесінде 5,02 г (теориялықтан 99,50 %) 1-бензил-4-гидроксипиперидин (2.28) қоймалжын, түссіз сұйықтық түрінде алынды. R_f 0,24 (элюент – бензол-диоксан - 3:2)

1-бензил-4-трифторметилбензоилоксипиперидин гидрохлориді (2.32)

2,53 г (0,0132 моль) 1-бензил-4-гидроксипиперидиннің (2.28) хлороформдағы ерітіндісіне араластыру кезінде хлороформдағы 4,14 г (0,0198 моль) трифторметилбензоилхлорид ерітіндісі тамызылады. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы мен түсінің өзгеруі байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағат ұсталады. Түскен ақ тұнба Шотто воронкасында сүзіліп, диэтил эфирімен жуылады, Алынған кристалл изопропил спиртінен қайта кристалданады. Нәтижесінде 2,87 г (теориялықтан 54,46 %) 1-бензил-4-трифторметилбензоилоксипиперидин гидрохлориді (2.32) алынды. T_{балқу} 200 - 202⁰C, R_f 0,90 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-бензилпиперидин-4-он оксими (2.34)

240 мл этанолдағы 7,3 г (0,106 моль) гидроксилламин хлоргидратының ерітіндісіне 20 г (0,106 моль) 1-бензил-4-оксопиперидинді (2.33) 40 мл этанолда еріген кезде баяу тамызылады. Реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Реакция қоспасы бөлме температурасында 12 сағат қалдырылады. Реакция жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Еріткішті роторлы насоста айдайды, қалдықты аз мөлшердегі суда ерітіп, рН~11-12 дейін қаныққан NaOH ерітіндісімен өңдейді. Ерітінді хлороформмен бірнеше рет экстракциялайды. Органикалық ертінділер біріктіріліп, кептіргіште MgSO₄ қалдырылады. 12 сағаттан соң кептіргішті MgSO₄ сүзіп, еріткішті роторлы буландырғышта құрғағанша айдайды. Түзілген кристалды бензолдан қайта кристалдайды. Нәтижесінде 16,87 г (теориялықтан 77,77 %) 1-бензилпиперидин-4-он оксими (2.34) алынды. T_{балқу} 161-163⁰C, R_f 0,47 (Al₂O₃, элюент – бензол:диоксан – 3:2).

1-бензил-пиперидин-4-кетоксимнің пара-фторбензоат гидрохлориді (2.35)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 4,43 мл (0,0337 моль) 4-фторбензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 3,44 г (0,0169 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Түзілген тұнба диэтил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 3,96 г (теориялықтан 64,81%) 1-бензил-п-

фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.35) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 179-181 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0,90 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 62,61; Н 5,25 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{FCl}$.

Алынды, %: С 62,88; Н 5,52.

1-бензил-пиперидин-4-кетоксимнің мета-фторбензоат гидрохлориді (2.36)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 3,58 мл (0,0294 моль) 3-фторбензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 3,0 г (0,0147 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 4,24 г (теориялықтан 79,55 %) 1-бензил-м-фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.36) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 161-163 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0,91 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 62,73; Н 5,41 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$.

Алынды, %: С 62,88; Н 5,52.

1-бензил-пиперидин-4-кетоксимнің орто-фторбензоат гидрохлориді (2.37)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 3,51 мл (0,0294 моль) 2-фторбензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 3,0 г (0,0147 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 3,0 г (теориялықтан 56,29 %) 1-бензил-2-фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.37) алынды. $T_{\text{балқу}}$ 180-182 $^{\circ}\text{C}$, R_f 0,81 (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 62,81; Н 5,48 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$.

Алынды, %: С 62,88; Н 5,52.

1-бензил-пиперидин-4-кетоксимнің 2,6-дифторбензоат гидрохлориді (2.38)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 2,46 мл (0,0196 моль) 2,6-дифторбензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 2,0 г (0,0098 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады.

Нәтижесінде 3,52 г (теориялықтан 94,62 %) 1-бензил-2,6-дифторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.38) алынды. $T_{\text{балку}} 162-164^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,90$ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 60,31; Н 5,22 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_2\text{Cl}$.

Алынды, %: С 59,98; Н 4,99.

1-бензил-пиперидин-4-кетоксимнің 4-(трифторметил)бензоат гидрохлориді (2.39)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 3,07 г (0,0147 моль) 4-(трифторметил)бензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 1,5 г (0,0074 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 2,27 г (теориялықтан 74,92 %) 1-бензил-4-(трифторметил)бензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.39) алынды. $T_{\text{балку}} 171-173^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,91$ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 58,54; Н 4,97 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3\text{Cl}$.

Алынды, %: С 58,23; Н 4,85.

1-бензил-4-нафтоилоксипиперидинкетоксим гидрохлориді (2.40)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 2,94 мл (0,0196 моль) нафтоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 2,0 г (0,0098 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 3,39 г (теориялықтан 87,82 %) 1-бензил-нафтоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.40) алынды. $T_{\text{балку}} 163-165^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,93$ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 69,71; Н 5,64 $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{O}_2$.

Алынды, %: С 70,02; Н 5,83.

1-бензил-4-адамантанкарбонилоксипиперидинкетоксим гидрохлориді (2.41)

Бөлме температурасында абсолютті диоксандағы 12,16 г мл (0,0612 моль) адамантанкарбонилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 2,5 г (0,0122 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды. Бұл жағдайда реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ тұнба түседі. Қоспа бөлме температурасында 24 сағат бойы сақталады. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланады. Түзілген тұнба диетил эфирімен жуылып, алынған кристалл изопропанолдан қайта кристалданады.

Нәтижесінде 3,66 г (теориялықтан 74,39 %) 1-бензил-адамантанкарбонилноксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.41) алынды. $T_{\text{балқу}} 203-204^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,90$ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Табылды, %: С 68,13; Н 7,25 $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$.

Алынды, %: С 68,62; Н 7,71.

1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.50)

Бөлме температурасында 50 мл концентрацияланған тұз қышқылы мен 25 мл сірке қышқылындағы 5,1 г циангидрин 1-метилпиперидон-4 (2.46) ерітіндісі жеті күн ұсталды. Содан кейін натрий гидроксидінің концентрацияланған ерітіндісімен $\text{pH} = 10$ дейін сілтіленіп, бензолмен экстракцияланды. Су қабаты қышқылданып, құрғағанша роторлы буландырғышта айдайды және ацетонмен өңделді. Нәтижесінде ацетон ерітіндісінен 5,55 г (теориялықтан 79,74%) 1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.50) алынды. Алынған ақ түсті тұнба изопропанолдан қайта кристалданды, $T_{\text{балқу}} 170-172^{\circ}\text{C}$.

1-пропил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.51)

Бөлме температурасында 47 мл концентрацияланған тұз қышқылы мен 23,5 мл сірке қышқылындағы 4,68 г циангидрин 1-пропил-пиперидон-4 (2.47) ерітіндісі жеті күн ұсталды. Содан кейін натрий гидроксидінің концентрацияланған ерітіндісімен $\text{pH} = 10$ дейін сілтіленіп, бензолмен экстракцияланды. Су қабаты қышқылданып, құрғағанша роторлы буландырғышта айдайды және ацетонмен өңделді. Нәтижесінде ацетон ерітіндісінен 3,59 г (теориялықтан 7,39 %) 1-пропил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.51) алынды. Алынған ақ түсті тұнба изопропанолдан қайта кристалданды, $T_{\text{балқу}} 173-175^{\circ}\text{C}$.

1-бензил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.52)

Бөлме температурасында 20 мл концентрацияланған тұз қышқылы мен 10 мл сірке қышқылындағы 1,85 г циангидрин 1-бензил-пиперидон-4 (2.48) ерітіндісі жеті күн ұсталды. Содан кейін натрий гидроксидінің концентрацияланған ерітіндісімен $\text{pH} = 10$ дейін сілтіленіп, бензолмен экстракцияланды. Су қабаты қышқылданып, құрғағанша роторлы буландырғышта айдайды және ацетонмен өңделді. Нәтижесінде ацетон ерітіндісінен май тәрізді, сары-қоңыр түсті 1,58 г (теориялықтан 67,52 %) 1-бензил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.52) алынды.

1-бензил-4-циклопропаноилноксипиперидин-4-карбон қышқылының гидрохлориді (2.55)

2 г (0,0074 моль) 1-бензил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.52) мен 14 мл циклопропанкарбонилхлоридінің ерітіндісіз қоспасы араластырылады. Реакциялық қосылыс барысында қоспаның қызуы мен ақ түсті тұнбаның түсуі байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағатқа

қалдырылады. Реакция массасы диэтил эфирмен жуылып, қалдық ацетонда қайта кристалданады. Нәтижесінде 1,49 г (теориялықтан 59,60 %) 1-бензил-4-циклопропанкарбонилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.55) алынды. $T_{\text{балқу}} 208-210^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,80$ (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-(2-фенилэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.53)

Бөлме температурасында 33,5 мл концентрацияланған тұз қышқылы мен 17 мл сірке қышқылындағы 3,35 г циангидрин 1-(2-фенилэтил)пиперидон-4 (2.49) ерітіндісі жеті күн ұсталды. Содан кейін натрий гидроксидінің концентрацияланған ерітіндісімен $\text{pH} = 10$ дейін сілтіленіп, бензолмен экстракцияланды. Су қабаты қышқылданып, құрғағанша роторлы буландырғышта айдайды және ацетонмен өңделді. Нәтижесінде ацетон ерітіндісінен ақ түсті кристалл 3,67 г (теориялықтан 88,43 %) 1-(2-фенилэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.53) алынды. $T_{\text{балқу}} 160-162^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,82$ (Al_2O_3 , элюент: диоксан 25 мл).

1-(2-фенилэтил)-4-циклопропаноилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.56)

1,74 г (0,0061 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.53) мен 7,0 мл циклопропанкарбонилхлоридінің ерітіндісіз қоспасы араластырылады. Реакциялық қосылыс барысында қоспаның қызуы мен ақ түсті тұнбаның түсуі байқалады. Қоспа бөлме температурасында 12 сағатқа қалдырылады. Реакция массасы диэтил эфирмен жуылып, қалдық ацетонда қайта кристалданады. Нәтижесінде 1,3 г (теориялықтан 60,46 %) 1-(2-фенилэтил)-4-циклопропанкарбонилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.56) алынды. $T_{\text{балқу}} 167-169^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,81$ (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-метил-4-пиперидон циангидрині (2.46)

2 г (0,0177 моль) 1-метил-4-кетопиперидин (2.42) мен 1 мл (0,0177 моль) ацетонциангидрин қоспасы бөлме температурасында 15 сағат бойы ұсталды. Содан кейін гексанмен жуылады, тұнба гексан және этил ацетаттан қайта кристалданады. Нәтижесінде 1,12 г (теориялықтан 45,16 %) циангидрин 1-метил-4-пиперидон (2.46) алынды. $T_{\text{балқу}} 109-111^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,65$ (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-пропил-4-пиперидон циангидрині (2.47)

6,0 г (0,0425 моль) 1-пропил-4-кетопиперидин (2.43) мен 3 мл (0,0425 моль) ацетонциангидрин қоспасы бөлме температурасында 15 сағат бойы ұсталды. Содан кейін гексанмен жуылады, тұнба гексан және этил ацетаттан қайта кристалданады. Нәтижесінде 4,68 г (теориялықтан 65,45 %) циангидрин 1-пропил-4-пиперидон (2.43) алынды. $T_{\text{балқу}} 95-97^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,82$ (Al_2O_3 , элюент - бензол : диоксан - 3:2).

1-метил-4-п-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылының гидрохлориді (2.57)

0,5 г (0,00256 моль) 1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.50) мен 0,91 мл (0,00769 моль) *p*-фторобензоилхлоридінің ерітіндісіз қоспасы 230-240⁰С температурада 6 минут бойы ашық қоңыр түске дейін қыздырылды. Салқындағаннан кейін реакция массасы диэтил эфирмен және хлороформмен жуылды. Нәтижесінде 0,37 г (теориялықтан 45,68 %) 1-метил-4-*p*-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.57) алынды. Алынған тұнба изопропанолдан қайта кристалданды, T_{балқу} 198-200⁰С, R_f 0,80 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

1-метил-4-м-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылының гидрохлориді (2.58)

0,5 г (0,00256 моль) 1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді (2.50) мен 0,94 мл (0,00769 моль) *m*-фторбензоилхлоридінің ерітіндісіз қоспасы 230-240⁰С температурада 7 минут бойы ашық қоңыр түске дейін қыздырылды. Салқындағаннан кейін реакция массасы диэтил эфирмен және хлороформмен жуылды. Нәтижесінде 0,28 г (теориялықтан 34,57 %) 1-метил-4-*m*-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.58) алынды. Алынған тұнба изопропанолдан қайта кристалданды, T_{балқу} 200-202⁰С, R_f 0,79 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 4:1).

1-метил-4-о-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылының гидрохлориді (2.59)

3,0 г (0,0154 моль) 1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин (2.50) гидрохлориді мен 5,5 мл (0,0461 моль) 2-фторбензоилхлоридінің ерітіндісіз қоспасы 125-130⁰С температурада 5 минут бойы ашық қоңыр түске дейін қыздырылды. Салқындағаннан кейін реакция массасы диэтил эфирмен және хлороформмен жуылды. Нәтижесінде 1,38 г (теориялықтан 28,34%) 1-метил-4-*o*-фторбензоилоксипиперидин-4-карбон қышқылы гидрохлориді (2.59) алынды. Алынған тұнба изопропанолдан қайта кристалданды, T_{балқу} 221-223⁰С, R_f 0,78 (Al₂O₃, элюент - бензол : диоксан - 3:2).

2.3 Биологиялық зерттеулердің материалдары мен әдістері

Салыстыру препараты

Салыстыру препараты ретінде вирусқа қарсы белсенділікті зерттеу кезінде алынған препараттар:

- Римантадин, СТИ, "Ирбит Химия-фармацевтикалық зауыты" ААҚ өндірісі, Ресей.

- Тамифлю, Сенекси САС өндірісі, Франция.

Микробқа қарсы белсенділікті зерттеу кезінде салыстыру (бақылау) препараты ретінде алынды:

Амоксициллин - жартылай синтетикалық пенициллиндер тобынан алынған кең спектрлі антибиотик. Бактериялардың жасуша қабырғасының синтезін тежеу арқылы бактерицидтік әсер етеді, Sigma-Aldrich өндірісі, АҚШ, SLBG4603V сериясы;

Гентамицин - кең спектрлі аминогликозидті антибиотик, ақуыздың бактериялық синтезін тежейді, аэробты грамтеріс бактерияларға қатысты жоғары белсенді, Calbiochem өндірісі, Қытай, D00150784 сериясы;

Салыстыру (бақылау) препараты ретінде фунгицидтік белсенділікті зерттеу кезінде *Streptomyces noursei* актиномицеті шығаратын полиенді антибиотик нистатин алынды. Ашытқы мен ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға, әсіресе *Candida spp.* (соның ішінде *Candida albicans*) қатысты *in vitro* фунгистатикалық және фунгицидтік әсер етеді., сондай-ақ *Aspergillus spp.*, "Биосинтез" ПАО өндірісі, Ресей, 31218 серия.

Тест жүйелері

Зерттеуде қолданылатын тест штамдары типтік дақылдар жинағынан (АТСС, АҚШ) алынды:

№ Микроорганизмдер штамдары

- 1 *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р (мұражайға сезімтал штамм);
- 2 *Candida albicans* АТСС 10231 (мұражайға сезімтал штамм);
- 3 *Escherichia coli* АТСС 8739 (мұражайға сезімтал штамм);
- 4 *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 (мұражайға төзімді штамм);
- 5 *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 (мұражайға төзімді штамм).

Қоректік орталар, реактивтер және ерітінділер

Ғылыми-зерттеу жұмыстарын жүргізу кезінде CLSI ұсынған орталар, ерітінділер мен реагенттер пайдаланылды: Мюллер-Хинтон агары, Мюллер-Хинтон сорпасы, Сабуро сорпасы, Сабуро агары, қоректік агар, RPMI 1640 ортасы, 0,9% натрий хлориді ерітіндісі (тұзды), этил спирті, ДМСО.

Жабдықтар

Зерттеуге денситометр DEN-1 (Латвия), термошейкер "Comfort" (Германия), аналитикалық таразы LB 210-A (Ресей), рН-метр PB11 (Германия), тік автоклав SystecV-120 (Германия), термостат BD-115 (Германия), ламинарлы бокс BioIIA / G (Испания), Ika MS3 Digital (Германия) шейкер, Eppendorf диспенсері (1-10 мл, 100-1000 мкл, 20-200 мкл, 0,5-10 мкл) (Германия), Naake P14 термобаня (Германия), Arium 611 VF суды тазарту жүйесі (Германия) қолданылды.

Зерттелетін заттардың негізгі ерітінділерін дайындау

Ұсынылған үлгілердің кейбірі суда ерімейді, бірақ этанол мен ДМСО-да ериді. Осыған байланысты негізгі ерітінділер 0,02 г құрғақ затты 5 мл 0,9% тұзды ерітіндіде, 10% этанолда немесе 20% ДМСО-да еріту арқылы

дайындалды, осылайша 4 мг/мл немесе 4000 мкг/мл концентрациясы бар негізгі ерітінді алынды.

Физиологиялық ерітіндіде (0,9% натрий хлориді ерітіндісі) тест-штамдардың суспензиясын дайындау

Қажетті концентрациядағы микроорганизмдердің суспензияларын дайындау үшін оптикалық тығыздықты (лайлылықты) өлшеуге арналған DEN-1 (Латвия) денситометрі қолданылды. Пробирканың оптикалық тығыздығы 5 мл тұзды ерітіндімен өлшенді. Бактериологиялық цикл арқылы қатты қоректік ортада өсірілген сынақ штаммының бір типті колониялары таңдалды, оны пробиркаға ауыстырды және біртекті консистенция (лайлану) алынғанша ерітілді: бактериялар үшін - Макфарланд бойынша 0,5 бірлік, саңырауқұлақтар үшін – 2,5, бұл зерттелетін сынақ микроорганизмінің концентрациясына $1,5 \times 10^8$ CFU/мл сәйкес келеді. $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл микроорганизм суспензияларынан бактериялар үшін $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл, саңырауқұлақтар үшін 5×10^6 КОЕ/мл сұйырту дайындалды: 9,0 мл физиологиялық ерітіндіде $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл концентрациясында 1,0 мл дайындалған суспензияны стерильді тамшуырманмен енгізілді. Дайындалған суспензия 15-30 минут ішінде қолданылды.

In vitro микробқа қарсы (микробқа қарсы және фунгицидтік) белсенділікті анықтау

Зерттеу сұйық қоректік ортада екі рет сериялық сұйырту әдісімен жүргізілді. Микробқа қарсы белсенділікті анықтау үшін Мюллер-Хинтон сорпасы, фунгицидтік белсенділікті анықтау үшін RPMI 1640 ортасы қолданылды. Антибиотикке сезімталдықты зерттеуге арналған орталар стандартталған және ұсынылған CLSI [106,107].

Екі есе көбейту жиілігімен бірқатар зерттелетін зат дайындалды. «Eppendorf» типті түтіктерге 0,5 мл қоректік орта енгізілді. Қатардың бірінші түтігіне зерттелетін үлгінің 0,5 мл базалық ерітіндісі енгізілді, 2000 мкг/мл жұмыс концентрациясы алынды. Араластыра отыра екі есе сұйылтып, қатардың екінші түтігіне 0,5 мл жіберілді. Екінші түтіктегі концентрация 1000 мкг/мл құрады. Осылай соңғы концентрацияға дейін екі рет сериялық сұйырту 0,125 мкг / мл дайындалды. Әр қатарға үш бақылау: ортаны бақылау, еріткішті бақылау (10% этанолдың немесе 20% әр түрлі концентрациядағы ДМСО - ның жасуша өміршеңдігіне әсерін теріс бақылау) және мәдениеттің өсуін бақылау түтігі қойылды.

Қоршаған ортаны бақылаудан басқа барлық түтіктерге микроорганизмнің 0,05 мл тест штаммы қосылды.

Бактериялық дақылдары бар үлгілер 18-24 сағат ішінде 37 ± 1 °C температурада инкубацияланды. Тығыз өсетін ортасы бар Петри табақтарына себу инкубация уақытынан кейін жүргізілді. Дақылдары бар шыныаяқтар

инкубациялық термостатқа $37 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 18-24 сағатқа орналастырылды.

Candida. Albicans-пен үлгілер $22 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 48-72 сағат бойы инкубацияланды. Тығыз өсетін ортасы бар Петри табақтарына себу инкубация уақытынан кейін жүргізілді. Себуден кейін дақылдары бар шыныаяқтар инкубациялық термостатқа $22 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 48-72 сағатқа орналастырылды.

Барлық зерттеулер үш реттен жүргізілді.

Нәтижелерді тығыз қоректік ортаның бетінде көрінетін микроорганизмдердің өсуінің болуына байланысты есепке алу жүргізілді. Минималды бактерицидтік концентрация (МБК) микроорганизмдердің толық өсуін тежейтін ең аз концентрация болып саналды. Микроорганизмдердің өсуін кешіктіретін препараттың концентрациясы минималды бактериостатикалық концентрация болып саналды.

Біріктірілген тестілеу кезінде функционалдық ингибиторлық концентрацияны анықтау

Антибиотиктер мен АІР лигандтарын біріктіріп микробқа қарсы әсерді анықтау "Checkerboard" сұйық қоректік ортада макро сұйылту әдісі классикалық әдісімен жүзеге асырылды [108,109].

Бірлескен әрекет Мюллер-Хинтон бульонында АІР концентрациясында МБК-ге тең және МБК-дан жоғары және төмен сұйылтуларда және МБК-ге тең және одан төмен төрт сұйылту концентрациясында салыстыру препараттарында зерттелді. АІР және салыстыру препараттары сұйық қоректік ортада сұйылтылып, 0,25 мл түтіктерге тиісті концентрацияда енгізілді. Әрбір пробиркаға $1,5 \times 10^6$ КОЕ/мл концентрациясында жаңадан дайындалған инокулюм енгізілді. Дақылдар термостатта $37 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 24 сағат бойы инкубацияланды.

Әрі қарай түтіктерден Мюллер-Хинтонның агаризацияланған ортасына көшіру жүргізілді. Дақылдары бар шыныаяқтар термостатта $37 \pm 1^\circ\text{C}$ температурада 18-24 сағат бойы инкубацияланды.

Нәтижелерді түсіндіру келесі формуланы қолдана отырып, фракциялық ингибиторлық концентрация индексі (бұдан әрі - ФИК_{инд}) есептегеннен кейін жүргізілді:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = \left(\frac{A_c}{A_a} \right) + \left(\frac{B_c}{B_a} \right) \quad (1)$$

мұнда, A және B – сыналған екі зат;

A_a және B_a – заттарды жеке-жеке тестілеу кезінде алынған МБК;

A_c және B_c – минималды тиімді комбинациядағы әрбір қосылыстың концентрациясы.

ФИК индексі әр сұйылту сериясы үшін есептелді. Түсіндіру үшін ең кіші мәндер қолданылды.

Синергизм $\text{ФИК} \leq 0,5$ индексімен анықталды, ішінаралық синергия $\text{ФЭЖ} > 0,5$, бірақ < 1 кезінде есептелді.

Аддитивтілік-ФИК = 1 кезінде.

Индифференттілік - МБК өзгермеген жағдайда, жеке тестілеу кезінде немесе комбинацияда (ФИК >1, бірақ <4).

Антагонизм-ФИК > 4 кезінде.

Диссертациялық жұмыстың осы бөлімінің мақсаты MDCK жасуша желісіндегі *in vitro* зерттелетін препараттардың цитоуыттылығын анықтау, жасуша мәдениетіндегі вирусқа қарсы белсенділікті зерттеу, сондай – ақ кез келген фармацевтикалық ізденістің түпкі мақсатына -жаңа дәрілік затты алуға қол жеткізуге болатын вирусқа қарсы және микробқа қарсы қасиеттерді анықтау болды.

Тест-жүйелер

Жасуша культурасы

Жұмыс барысында Қазақстан Республикасы Білім және ғылым министрлігінің Ұлттық биотехнология орталығы биологиялық қауіпсіздік мәселелері ғылыми-зерттеу институтының жасушалық Биотехнология зертханасынан алынған моноқабатты трансплантацияланатын MDCK жасушалары (*madin Darby canine Kidney* тұқымды иттің бүйрек жасушалары) пайдаланылды.

Вирустар

Жұмыс барысында АҚШ-тың ATCC коллекциясынан алынған A/Swine/Iowa/30 (H1N1) штаммы, тұмау вирусы қолданылды. Вирус MDCK жасушаларының трансплантацияланған культурасында 35 °С температурада 72 сағат ішінде таралды. Культуралық сұйықтықтағы вирустың титрі $10^{7.7}$ ТЦД₅₀/мл болды.

Вирустың инфекциясы

Тұмау вирусының инфекциялық титрі MDCK жасуша культурасында шекті сұйылту әдісімен титрлеу арқылы анықталды. Тұмау вирусының болуы гемагглютинация реакциясының нәтижелері бойынша бағаланды. Вирустың инфекциялық титрі Рид пен Менч әдісімен есептелді.

Вирустардың гемагглютинациялық белсенділігі стандартты әдіс бойынша адамның эритроциттерінің 0,75% суспензиясын (1 топ) қолдана отырып анықталды [110,111].

Жасуша дақылдарын өткізу және сақтау

Өміршең жасушалардың санын анықтау үшін Германияның «Eppendorf» түтігінде көлемі 1,5 мл, 20,0 мкл 0,4% трипан көк ерітіндісі бар 20,0 мкл жасуша суспензиясы араластырылды. 20,0 мкл қоспалар гемоцитометрдің қақпағының астына енгізілді. Жасушаларды санау жүргізілді. Тірі жасушалардың пайызы (2) формула бойынша есептелді:

$$\text{Тірі жасушалардың пайызы} = \frac{N_1 \times 100\%}{N} \quad (2)$$

мұнда N_1 – 4 Үлкен квадраттағы боялмаған жасушалар саны;
 N – 4 Үлкен квадраттағы жасушалардың жалпы саны.

Криопробирканың мазмұны өсу ортасы бар матрацқа ауыстырылды. 5% CO_2 37°C температурада инкубацияланды. MDCK жасуша культурасы 10% ұрық сарысуы мен антибиотиктермен бірге өсірілді.

Моноқабатты дақылдарды өсіру келесідей жүргізілді: қоректік орта төгілді, моноқабат фосфат-тұз ерітіндісімен немесе Хэнкс ерітіндісімен жуылды, 0,25% трипсин-ЭДТА ерітіндісімен өңделді, жасушалық моноқабат алынып тасталды. Босатылған жасушалық суспензия стерильді түтікке мұқият құйылды. 125 г жасушалар 10 минутта центрифугаланды.

Центрифугалау аяқталғаннан кейін түтіктерден супернатант алынып тасталды. Жасуша тұнбасы бар түтікке 1-5 мл қоректік орта енгізілді. Гемоцитометрде жасушалар саны (3) формуланы қолдана отырып есептелді:

$$C_1 = \frac{N}{4} \times 2 \times 10^4, \quad (3)$$

мұнда C_1 – жасушалардың бастапқы концентрациясы;
 N – 4 үлкен квадраттағы боялмаған жасушалардың жалпы саны;
 2 – асылдандыру факторы;
 10^4 – гемоцитометр үшін түрлендіру коэффициенті.
 Жасушалар 4×10^4 тығыздығымен себілді.

Заттардың цитоуыттылығын *in vitro* анықтау

Зерттелетін заттардың цитоуыттылығын бағалау МТТ сынағы арқылы *in vitro* жүргізілді [112,113]. Жасушалар 1,0 мл-ге $2,5 \times 10^5$ жасуша концентрациясында 96 шұңқырлы планшеттерге себілді. Планшеттер 37°C температурада және 5,0% CO_2 термостатта инкубацияланды. 24 сағат инкубациядан кейін өсу ортасы планшеттің ойықтарынан шығарылды және зерттелген концентрациялардағы заттар 200,0 мкл-ден DMEM ортасы қосылды. Теріс бақыланатын ұңғымаларға 200,0 мкл-ден толық емес DMEM өсіру ортасы енгізілді.

72 сағаттан кейін зат бар орта тесіктерден алынып тасталды және 200,0 мкл жаңа қоректік орта мен 50,0 мкл МТТ жұмыс ерітіндісі қосылды, планшет 37 °C температурада 4 сағат инкубацияланды. Инкубациялық кезең аяқталғаннан кейін үстіндегі сұйықтық жойылды. Әрбір ұңғымаға 100,0 мкл DMSO қосылды. Ұңғымалардағы оптикалық тығыздық Tecan Sunrise RC.4 (Австрия) микропланшеттік құрылғыда 540 нм негізгі сүзгінің және 620 нм референс сүзгінің толқын ұзындығында өлшенді. Нәтижелер (3)-(5) формулалары арқылы есептелді:

- теріс бақылау үшін оптикалық тығыздықтың (\bar{Y}) орташа арифметикалық шамасын есептеу (4) формула бойынша жүргізілді:

$$\bar{Y} = \frac{y_1 + \dots + y_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i, \quad (4)$$

мұнда y_i – топтың әрбір объектісінде ОП өлшеу нәтижесі;
 n – топтағы объектілер саны;

- зерттелетін заттың әрбір концентрациясының әрбір қайталануы үшін тірі қалған жасушалардың пайызын есептеу (5) формула бойынша жүргізілді:

$$\text{Тірі жасушалардың пайызы} = \frac{Y_1 \times 100\%}{Y} \quad (5)$$

мұнда Y_i – топтың әрбір объектісінде ОП өлшеу нәтижесі;
 \bar{Y}_{NC} – теріс бақылау үшін ОП (\bar{Y}) орташа арифметикалық шамасы;

- зерттелетін заттың әрбір концентрациясы үшін тірі қалған жасушалар пайызының (\bar{Y}) орташа арифметикалық шамасын есептеу (4) формула бойынша жүргізілді;

- ЦТК₅₀ (жасушалардың 50% өлімі болатын заттардың концентрациясы) әрбір зерттелетін зат үшін (6) формула бойынша есептелді:

$$\text{ЦТК}_{50} = \left[\frac{X_1 - 50}{X_1 - X_2} \times (Mx_2 - Mx_1) \right] + Mx_1, \quad (6)$$

мұнда X_1 – тірі қалған жасушалардың 50% - дан астамы;

X_2 – тірі қалған жасушалардың 50% - дан азы;

Mx_1 – жасушалардың 50% - дан астамы тірі қалған заттың концентрациясы;

Mx_2 – жасушалардың 50% -дан аз тірі қалған заттың концентрациясы.

Зерттелетін заттардың А тұмауы вирусына қатысты *in vitro* вирусқа қарсы әсерін анықтау

Вирусқа қарсы белсенділік және В *in vitro* тәжірибелерінде MDCK жасуша үлгісінде A/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмау вирусына қатысты терапевтік схема бойынша анықталды.

Жасуша суспензиясы $2,5 \times 10^5$ жасуша/мл концентрацияда 100,0 мкл – ден 96 шұңқырлы тақталарға себілді, Жасуша культурасы бар планшеттер толық моноқабат пайда болғанға дейін 37 °С температурада және 5,0% CO₂

инкубацияланды. Жасуша культурасын жұқтыру үшін вирус 100 ИД/0,2 дозада қолданылды.

Терапевтік белсенділікті анықтау үшін 1/2 ЦТК₅₀ мәнінен бастап екі рет сұйылту жиілігі бар зерттелетін заттың алты концентрациясы қолданылды. Планшеттің тиісті шұңқырларына 200,0 мкл - ден вирустың жұмыс сұйылтуы енгізілді. В, теріс және оң бақылаулары бар ұңғымада 200,0 мкл DMEM өсіру ортасы енгізілді. Вирустың адсорбциясы үшін планшеттер 37°C температурада 1 сағат инкубацияланды.

Инкубацияның соңында ұңғымалардың мазмұны жойылып, зерттелетін затқа соңғы сұйылтулар 200,0 мкл - ден қосылды. Теріс бақыланатын ұңғымаларға 200,0 мкл - ден DMEM ортасы енгізілді. Оң бақыланатын ұңғымаларға 200,0 мкл - ден вирустың жұмыс сұйылтуы енгізілді. Планшеттер 72 сағат ішінде CO₂ инкубаторында 37°C - та және 5,0% CO₂-де инкубацияланды. Барлық зерттеулер бес рет жүргізілді.

Тұмау вирусына қатысты заттардың емдік белсенділігі гемагглютинация реакциясында қалдық вирустың инфекциялық титрінің төмендеуі нәтижесінде анықталды.

Нәтижелерді статистикалық өңдеу әдістері

Жүргізілген сандық зерттеулердің нәтижелері GraphPad Prism 5 қолданбалы бағдарламалар пакетін қолдана отырып, One-Way ANOVA бір факторлы дисперсиялық талдау әдісімен [114,115] өңделді.

2.4 АІР – 15 субстанциясының физикалық және физика-химиялық зерттеу әдістері

АІР-2 субстанциясының сапа көрсеткіштерін сынау Қазақстан Республикасының Мемлекеттік Фармакопөясында [116], Еуропалық фармакопөяда [117] және Еуразиялық экономикалық одақтың Фармакопөясында [118] сипатталған әдістемелерге сәйкес жүргізілді.

Сипаттамасы. Ақ немесе аққа жақын түсті кристалдық ұнтақ.

ҚР МФ I, т. 1, «Субстанция» жалпы фармакопөялық мақаласының талаптарына сәйкес келуі керек. Субстанция бөлшектерінің түсі, иісі, сыртқы түрі мен пішіні ҚР МФ т. 1 басылымына сәйкес анықталды п. 2.3.4 [116, б.120].

Ерігіштігі. 1 г субстанциялық заттың ерігіштігі 10-30 мл тазартылған су мөлшерінде және 1-10 мл этил спиртінде еруі керек. Сонымен қатар, ерігіштік бірнеше полярлы және полярлы емес еріткіштерде де анықталды. ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте.

ИҚ спектрі бойынша сәйкестендіру. Анықтау Nicolet 6700, Thermo Scientific фирмасының ИҚ - спектрофотометрінің көмегімен 650 - ден 4000 см⁻¹-ге дейінгі жиілік диапазонында ИҚ-спектроскопия әдісімен сәйкес

жүргізілді. ҚР МФ т. 1, п 2.2.24. Сканерлеу ZnSe кристалында ішкі шағылысу әдісімен Smart Performer префиксі арқылы жүзеге асырылды.

Ультракүлгін спектрі бойынша сәйкестендіру. Анықтау Perkin Elmer компаниясының Lambda-35 құрылғысында жүргізілді. Ультракүлгін спектрі субстанцияның 0,05 % сулы ерітіндісі үшін анықталды, сканерлеу диапазоны-190 – дан 500 нм-ге дейін, ҚР МФ, т. 1, п. 2.2.25 сәйкес [116, б. 66]

"Балқу температурасы" көрсеткішін анықтау. Балқу/ыдырау температурасын анықтау STA 449 F1 Jupiter (NETZSCH, Германия) құрылғысында лездік әдіспен сәйкес жүргізілді ҚР МФ, т. 1, п. 2.2.16 [116, б. 54].

Потенциометрлік рН анықтау. рН өлшеу Sartorius фирмасы, біріктірілген электродты қолдана отырып, Basic pH Meter PB-11 ионометрді қолдана отырып, Потенциометрлік түрде жүргізілді ҚР МФ, т. 1, п.2.2.3. Зерттеу субстанцияның 1 % сулы ерітіндісінде жүргізілді [116, б. 41].

"Кептіру кезінде массаның жоғалуы" көрсеткішін анықтау. Кептіру кезінде массаның жоғалуын анықтау "ылғалдылықты анықтау" әдісімен ҚР МФ, т. 1, п. 2.2.32 сәйкес жүргізілді [116, б. 91].

"Жалпы күл" көрсеткішін анықтау. "Жалпы күл" көрсеткішін анықтау ҚР МФ сипатталған әдіске сәйкес жүргізілді, т. 1, п. 2.4.16 [116, б. 55].

Сандық анықтау. Потенциометрлік титриметрия әдісімен жүргізіледі, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.20.

2.5 АІР – 15 субстанциясының фармацевтика-технологиялық зерттеу әдістері

Көлемдік тығыздық. Көлемдік тығыздығы (ρ_b , кг/м³) бірнеше рет тығыздаудан кейін затпен толтырылған градуирленген цилиндрді өлшеу арқылы анықталды. Субстанциялардың сусымалы дәрежесін сипаттайтын Хауснер (Н) қатынасын есептеу жүргізілді [116, б.250].

Шынайы тығыздықты анықтау. Заттың шынайы тығыздығы Германияның Erweka SVM 121 құрылғысындағы ұнтақтың нөлдік кеуектілігі кезінде кристалдық заттың массасының оның көлеміне қатынасымен анықталды. 12 г-нан 15 г-ға дейінгі дәл ілмектер құрылғының волюметріне қойылып, қақпақпен жабылып, анықтау бағдарламасы іске қосылды. Құрылғының бағдарламалық жасақтамасы зерттелетін субстанциялар сериясының тығыздық мәндерін автоматты түрде есептеуге мүмкіндік береді.

Ағындылықты анықтау. Зерттеу ҚР МФ сипатталған әдіске сәйкес жүргізілді, т. 1, п. 2.9.16 [116, б. 251].

АІР-2 субстанцияларының зерттелетін серияларының сусымалы дәрежесі үйінді тығыздығы бойынша Хауснер индексінің есептік шамасы негізінде есептелді, атап айтқанда тығыздауға дейінгі және тығыздалғаннан кейінгі тығыздық. Есептеулер келтірілген 7 формула бойынша жүргізілді.

$$H = \rho_T / \rho_B \quad (7)$$

мұндағы: ρ_T – тығыздаудан кейінгі жаппай тығыздық, г/см³;
 ρ_B – тығыздау тығыздығы, г/см³ [116, б. 251].

Бөлшектердің пішіні мен мөлшері Бөлшектердің пішіні мен мөлшері Leica DM 2500 микроскопымен анықталды (10 x10 есе, 10 x 20 есе) және Leica Application Suite бағдарламалық жасақтамасы. [116, б. 250].

Гигроскопияны анықтау. Гигроскопиялық сынақ ЕФ 6.0, 5.11 сипаттаған әдістемеге сәйкес жүргізілді. Ауадағы булардың икемділігі олардың зат бөлшектерінің бетіндегі икемділігінен үлкен болған жағдайда, зат сіңірілген суда бұлыңғыр болып, сыртқы ортадан буларды сіңіреді ылғалды сіңіру процесінің кинетикасы қалыпты (жұмысшы) және экстремалды (максималды ылғалдылық жағдайында) жағдайларда салмақ әдісімен зерттелді. Жұмыс жағдайлары бөлме температурасында 25 °С-ден 30 °С-қа дейін және салыстырмалы ылғалдылық 60-75% құрады. Максималды ылғалдылық жағдайларын жасау үшін герметикалық камерада температура 25-30 °С және ауаның салыстырмалы ылғалдылығы шамамен 100% орнатылды.

Зерттелетін сериялардың ілмектері салмағы 1,0 г болатын заттар максималды ылғалдылығы бар камераға және алдын ала өлшенген бюкстердегі жұмыс бөлмесіне орналастырылды. Бюкстерді өлшеу әр күн сайын жүргізілді.

3 ТӘЖІРІБЕ НӘТИЖЕЛЕРІН ТАЛҚЫЛАУ

3.1 Фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

3.1.1 Пиперидин негізіндегі фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

Синтетикалық органикалық химияның басым міндеттерінің бірі- болжамды қасиеттер кешеніне ие бастапқы құрылымы бар жаңа қосылыстарды синтездеу. Жаңа тиімді дәрілік субстанцияларды іздеу айқын фармакологиялық қасиеттері бар қолданыстағы заттарды өзгерту немесе органикалық қосылыстардың мүлдем жаңа кластарын құру әдістерін қамтиды. Потенциалды дәрілік субстанцияның молекуласына қосымша фармакофор тобын енгізу оны қажетті биобелсенділікпен «егуі» немесе тіпті уыттылық сияқты жанама әсерлерді азайтуы мүмкін.

Бұл ғылыми зерттеу биологиялық белсенді заттардың, атап айтқанда, фторбензой қышқылдарының амидтерінің жаңа буынын синтездеу әдістерін әзірлеуге арналған.

Көптеген зерттеулер нәтижесінде бұл физиологиялық белсенді молекулалар, амидтер [119,120] әсер етудің көптеген механизмдері арқылы кең функционалды спектрге ие екендігі белгілі болды.

Амид туындыларының ішінде құрысуға қарсы, ауыруды басатын, зенге қарсы және бактерияға қарсы [121] қасиеттері бар заттар табылған.

Шоттен-Бауман реакциясына қатысатын циклдік амин-пиперидин (1).

Пиперидин (1) алғаш рет бұрыштан бөлініп алынды. Пиперидин фрагменті көптеген алкалоидтардың құрамдас бөлігі болып табылады. Сонымен, пиперидин циклі қара бұрышқа күйдіргіш дәм беретін пипериннің құрамындағы қаныққан дақтардың құрамындағы конинин алкалоидының бөлігі болып табылады. Сондай-ақ *Solenopsin* От құмырсқаларының токсині бар. Пиперидин фармацевтика үшін еріткіш, катализатор, құрылыс материалы ретінде кеңінен қолданылады. Мысалы: пароксетин, рисперидон, метилфенидат, тиоридазин, галоперидол, дроперидол. Пиперидин (1) - жануарлар мен адам ағзасында үнемі болатын биологиялық белсенді зат. Омыртқалы жануарлардың денесінде пипекол қышқылының түзілу сатысы арқылы диаминомонокарбон қышқылы лизинінен синтезделеді [122].

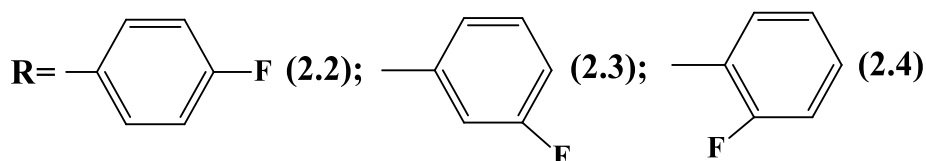
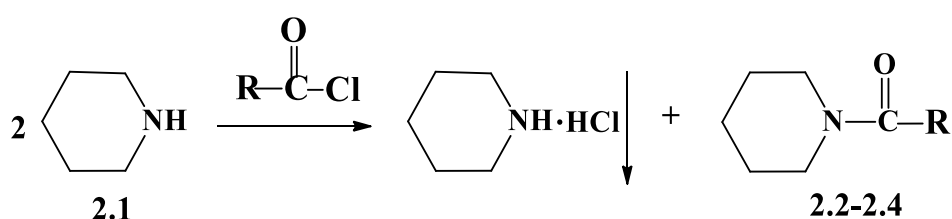
Осы жұмыс аясында биологиялық белсенді амидтерді [123] синтездеу жұмыстарын жалғастыруда *para*-, *meta*- және *ortho*-фторбензой қышқылдарының амидтері алынды.

Осы зерттеу аясында фторбензой қышқылдарының амидтері пиперидинді пара-, мета-, орто-фторбензоилхлоридтерімен Шоттен-Бауман бойынша ацилдеу арқылы синтезделді, ол *in vitro* экспериментінде айқын микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

Осы бағытта жүргізіліп жатқан зерттеулердің өзектілігі әдебиеттерден алынған мәліметтерге негізделген. Әртүрлі қасиеттерге ие амидтер дәрілік

заттардың жаңа тобына айналуға. Амидтердің [124,125] бірнеше функционалдық әрекеттері бар, бұл оларды жаңа препараттарды жасауда өте перспективалы етеді.

Молекулаға берілген биоактивтілік түрін беретін фармакофорлық құрылымдық фрагменттерді синтетикалық түрде жинау мақсатында пиперидин және фторфенил фрагменттері сияқты фармакофорлық топтарды бір молекулаға біріктіруге мүмкіндік беретін мақсатты модификация жүргізілді, бұл жаңа ықтимал биологиялық белсенді қосылыстарға әкелуі мүмкін. Осы мақсатта Шоттен-Бауман бойынша пиперидинді (2.1) *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензоилхлоридтерімен ацилдеу жүргізілді. Реакция салқындату кезінде абсолютті бензолда жүргізілді. Амин: ацилирлеуші агент 2:1 қатынасында алынды.



Реакция қоспасы 1 сағат бойы араластырылды. Реакцияның жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланды. Бастапқы аминдердің гидрохлоридтерінің тұнбалары сүзілді, органикалық ерітінді кепкенге дейін буланды, қалдық реакция өнімдері мақсатты – карбон қышқылдарының (2.2-2.4) амидтері болып табылады.

Синтезделген амидтер ИҚ, ЯМР ¹³С спектроскопия деректері, даралығы – жұқа қабатты хроматография негізінде окшауланған, тазартылған және сипатталған. Шығымы, R_f, элементтік микроанализ және ИҚ спектроскопия деректері кесте 1 – де берілген.

Кесте 1 – Амидтердің (2.2-2.4) шығымы, R_f, элементтік микроанализ және ИҚ спектроскопия мәндері

Қосылыс	Шығымы %	T _{балку} , °C	R _f [*]	Табылды %		ИҚ спектр, см ⁻¹		Брутто - формуласы
				Алынды		C=O	C-H	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.2	64	58-60	0,78	69,03 69,54	6,52 6,81	1635.0	2854.5, 2927.1	C ₁₂ H ₁₄ NOF
2.3	50	май	0,78	69,15 69,54	6,48 6,81	1635.1	2857.2, 2938,8	C ₁₂ H ₁₄ NOF

1 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.4	49	май	0,76	<u>68,93</u> 69,54	<u>6,45</u> 6,81	1627.1	2857.3, 2915.5	C ₁₂ H ₁₄ NOF
Ескерту: элюент - бензол:диоксан = 3:2								

Амидтердің (2.2-2.4) ИҚ спектрлерінде 3500-3300 см⁻¹-де N-H жұту жолағы, 1627,1-1635,0 см⁻¹ аймағындағы амидтік топ карбонилінің (C=O) интенсивті жұту жолағы байқалады, сондай-ақ 2854-2938 см⁻¹ аймағындағы сіңіру жолағы бұл қаныққан метилен тобының созылу тербелістерін көрсетеді.

Фторбензой қышқылдарының мақсатты амидтерінің ЯМР ¹³C спектрінде (кесте 2) амид тобының карбонилдерінің жоғары жиілікті синглет сигналдарының болуы 165,17-168,47 м.д. байқалады, сонымен қатар фтор гетероатомдарының әсерінен C-F атомдары 2-4 қосылыстары үшін сәйкесінше әлсіз өрістегі сигнал (164,11; 162,58; 123,85 м.д.) береді.

Кесте 2 – Амидтердің (2.2-2.4) ЯМР ¹³C спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуларының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl ₃), δ, м.д.						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	F-фенил	C=O
2.2	48,61	26,40	22,54	25,77	42,93	4-F-C 164,11; 133,41; 129,74; 115,94; 129,74;	168,47
2.3	48,77	26,58	24,57	25,63	43,24	3-F-C 162,58; 138,55; 122,52; 130,33; 116,46; 114,13;	168,47
2.4	48,24	26,40	24,51	25,60	42,95	2-F-C 123,85; 158,12; 115,75; 131,00; 124,64; 128,88;	165,17

Амидтер негізінен майлы өнімдер. Потенциалды биологиялық белсенді қосылыстардың кристалдық формаларын алу мәселесі β-циклодекстринмен қосылыстардың комплекстерін қолдану арқылы шешілді.

Биологиялық белсенділікті зерттеу үшін амидтердің (2.2-2.4) β-циклодекстринмен комплекстері синтезделді.

ПМП-1 шифры бойынша 1-(*n*-фторбензоиламид)пиперидиннің (2.2), ПМП-2 шифры бойынша 1-(*m*-фторбензоиламид)пиперидиннің (2.3), ПМП-3 шифры бойынша 1-(*o*-фторбензоиламид)пиперидиннің (2.4), β-циклодекстринмен комплекстері микробқа қарсы белсенділігі зерттелді.

Жоғарыда аталған үлгілердің бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу грамоң бактериялардың *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамтеріс штамдарына қатысты *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, зеңге қарсы

белсенділігін зерттеуге ашытқы саңырауқұлақтарына қатысты *Candida albicans* агарға (ұңғымаға) диффузия арқылы жүргізілді. препараттар – бактериялар үшін бензилпенициллин натрий тұзы және ашытқы саңырауқұлақтары *C. Albicans* үшін нистатин.

ПМП-1 - ПМП-3 үлгілерінің бактерияға қарсы және зеңге қарсы белсенділігіне биологиялық зерттеу нәтижелері 3 – кестеде көрсетілген.

Бұл ретте ПМП-1 және ПМП-3 қосылыстары *Bacillus subtilis* ATCC 6633 грамоң штаммына қарсы айқын бактерияға қарсы белсенділікке ие. Барлық ПМП-1 - ПМП-3 үлгілері *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммға қарсы орташа белсенділікті көрсетеді.

Кесте 3 – ПМП-1 - ПМП-3 үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігі

Қосылыс	Заттың шифры	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
2.14	ПМП-1	16±0,1	20±0,2	17±0,2	15±0,1	17±0,1
2.15	ПМП-2	15±0,1	17±0,1*	14±0,2	-	14±0,3
2.16	ПМП-3	16±0,2	16±0,1	15±0,1	12±0,1	16±0,1
	Бензил пенициллин натрий тұзы	15±0,1	15±0,1	16±0,1	14±0,2	-
	Нистатин	-	-	-		21 ± 0,2

Ескерту: - салыстыру тобымен салыстырғанда айырмашылықтардың маңыздылығы p<0,05

3 – кестеде келтірілген нәтижелерден көрініп тұрғандай ПМП-1 - ПМП-3 үлгілері ұсынылған грам-оң және грам-теріс сынақ штаммдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді.

ПМП-1 қосылыстары *Escherichia coli* ATCC 25922 грам-теріс сынақ штаммына қарсы орташа айқын бактерияға қарсы әсер көрсетеді. ПМП-1, ПМП-3 үлгілері *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы зеңге қарсы белсенділікке ие.

3.1.2 Морфолин негізіндегі фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және микробқа қарсы белсенділігін зерттеу

Осы кездегі көрініс алып жатқан синтетикалық органикалық химияның қарқынды дамуы негізінен болжамды қасиеттерінің жиынтығы бар құрылысы қайталанбайтын, жаңа қосылыстарды іздеу қажеттілігіне байланысты [126].

Медицина ғылымының және халық денсаулығының дамуы, науқастардың ауруын алдын алудың, диагностикалаудың және емдеудің жаңа әдістерін белсенді қолдану көбінесе медициналық мекемелер мен халықты заманауи тиімді дәрілік заттармен қамтамасыз ету дәрежесі мен анықталады [127]. Бұл

мәселелерді шешуде маңызды рөл іргелі ғылымдарға, атап айтқанда, органикалық химия мен фармакологияға тиесілі.

Бұл зерттеудің өзектілігі медицина үшін жаңа тиімді препараттарды мақсатты түрде іздеудің маңызды мәселесінің бір қатар мәселелерін шешуде жатыр [128]. Ел халқының денсаулығын қорғау оның дамуының ең жоғары басымдығы болып табылады. Сондықтан медицинаға арналған химия ғылымды дамытудағы басым бағыттардың біріне жатқызылған.

Көптеген зерттеулер фторы бар органикалық қосылыстардың [129] бір қатарының жоғары биологиялық белсенділігін растады, нәтижесінде фторхинолондық антибиотиктер, респеридон, фторфеназин, галоперидол және т.б. сияқты препараттар жасалып сәтті қолданылуда.

Бұл ғылыми зерттеу биологиялық белсенді заттардың, атап айтқанда, фторбензойқышқылдарының амидтерінің жаңа буынын синтездеу әдістерін әзірлеуге арналған. Амидтер табиғатта маңызды рөл атқарады, табиғи пептидтер мен ақуыздардың молекулалары амидтік топтардың – пептидтік байланыстардың қатысуымен α -амин қышқылдарынан құрылады [130].

Көптеген зерттеулер нәтижесінде бұл физиологиялық белсенді молекулалар, амидтер әсер етудің көптеген механизмдері есебінен кеңфункционалды спектрге ие екендігі белгілі болды [131].

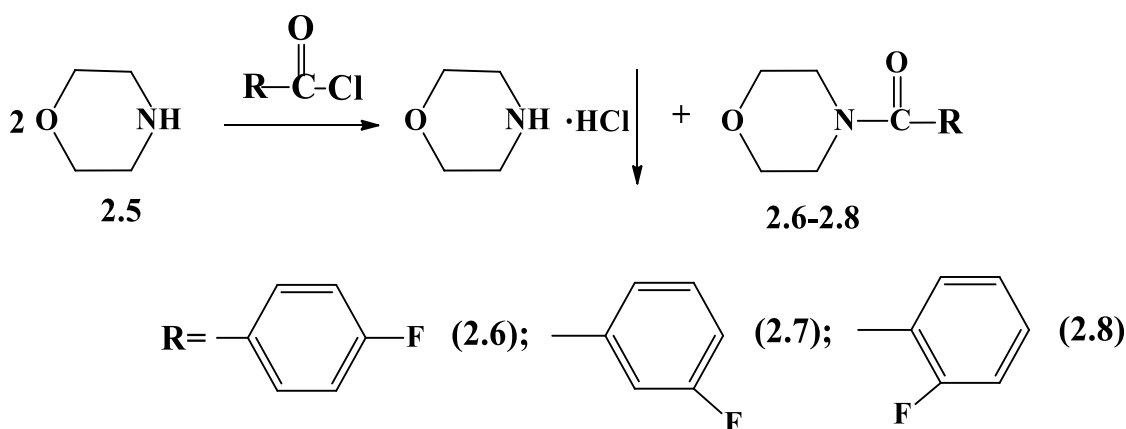
Амид туындыларының ішінде құрысуға қарсы, анельгетикалық, саңырауқұлақтарға қарсы және бактерияға қарсы қасиеттері бар заттар табылған [132].

Морфолин Шоттен-Бауман реакциясына қатысатын циклдік амин болып табылады (2.5).

Биологиялық белсенді амидтерді синтездеу жұмыстары жалғасып [133,134], осы жұмыстың аясында *пара-*, *мета-* және орто-фторбензой қышқылдарының амидтері морфолин негізінде алынды.

Молекулаға биобелсенділіктің көздеген түрін беретін фармакофорлық құрылымдық фрагменттерді синтездеу үшін морфолин және фторфенил фрагменттері сияқты фармакофор топтарды бір молекулаға біріктіруге арналған түрлендіру жүргізілді, бұл жаңа биологиялық белсенді қосылстарға алып келуі мүмкін. Осы мақсатта Шоттен-Бауман бойынша морфолиннің (2.5) *пара-*, *мета*, *орто*-фторбензоилхлоридтермен ацилденуі жүргізілді. Реакция салқындалу кезінде абсолютті бензолда жүрді. Амин менацилдендіргіш агент 2:1 қатынасында алынды.

Реакция қоспасы 1 сағат бойы араластырылды. Реакция барысы жұқа қабат хроматографиясы (ЖҚХ) арқылы бақыланды. Бастапқы аминдердің гидрохлоридтерінің тұнбалары сүзіліп, аналық ерітінді кепкенге дейін буландырылды, қалдық мақсатты реакция өнімдері - карбон қышқылдарының амидтері (2.6-2.8) болып табылады.



Морфолин (2.6) *n*-фтор-бензоилхлоридпен оңай ацилденетіні белгілі болды, ал бензол сақинасының *орто* күйіндегі фтор болса, процесті басқаларына қарағанда ең көп деактивациялайтыны анықталды. Сәйкесінше, шығым *n*-фтор-бензоиламид (2.6) үшін 75%, *m*-фтор-бензоиламид (2.7) үшін 56% және *o*-фторбензоиламид үшін 51% (2.8) болды.

Синтезделген морфолинамидтер (2.6-2.8) бөліп алынды, тазартылды және ИҚ, ^{13}C ЯМР спектроскопиясы арқылы сипатталып, даралығы – жұқа қабатты хроматография арқылы айқындалды. Шығымы, R_f , элементтік микроанализ және ИҚ-спектроскопия деректері 7 – кестеде берілген.

Морфолинамидтердің (2.6-2.8) ИҚ спектрлерінде $3500\text{-}3300\text{ см}^{-1}$ N-H жұтылу жолағы жоғалып, $1631.7\text{-}1644.9\text{ см}^{-1}$ аймағында амидтік топтың карбонилінің (C=O) қарқынды сіңіру жолағы, сондай-ақ $2850\text{-}2937\text{ см}^{-1}$ аймағында қаныққан метилен тобының валентті тербелістері байқалады.

Кесте 4 – Морфолин амидтерінің (2.6-2.8) шығымы және физико-химиялық сипаттамасы

Қосылыс	Шығымы %	$T_{\text{балку}}, ^\circ\text{C}$	R_f^*	Табылды%, Есептелді		ИҚ спектр, см^{-1}		Брутто - формуласы
				C	H	C=O	C-H	
2.6	75	май	0.77	$\frac{62.47}{63.15}$	$\frac{5.43}{5.78}$	1631.7	2850.8 2937.6	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$
2.7	56	май	0.76	$\frac{62.54}{63.15}$	$\frac{5.46}{5.78}$	1644.9	2857.2 2902.2	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$
2.8	51	май	0.73	$\frac{62.69}{63.15}$	$\frac{5.54}{5.78}$	1635.0	2858.2 2922.9	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$

Ескерту: элюент - бензол:диоксан = 3:2

Фторбензой қышқылдарының мақсатты амидтерінің ^{13}C ЯМР спектрінде (кесте 2.4) амидтік топтың карбонилдерінің жоғары жиілікті синглет сигналдарының болуы $166.9\text{-}168.23$ м.б. байқалады, сонымен қатар фтор гетероатомдарының әсерінен C-F атомдары (2.6-2.8) қосылыстары үшін сәйкесінше әлсіз өрісте сигнал береді ($165.2; 162.34; 156.8$ м.б.).

Амидтер негізінен майлы өнімдер болып келеді. Потенциалды биологиялық белсенді қосылыстардың кристалдық формаларын алу мәселесі қосылыстардың β-циклодекстринмен қосылу комплекстері арқылы шешілді.

Кесте 5 – 2.6-2.8 амидтердің ЯМР ¹³C спектрлеріндегі көміртегі атомдарының химиялық ығысуларының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысулар (CDCl ₃), δ, м.б.						
	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	F-фенил	C=O
1	2	3	4	5	6	7	8
2.6	42.50	67.47	-	67.30	48.00	4-F-C 165.2; 131.7; 129.85; 129.84; 116.1; 116.11;	166.9
2.7	42.70	67.46	-	66.63	48.20	3-F-C 162.34; 135.59; 123.48; 113.19; 119.27; 129.96	167.59
2.8	42.50	67.40	-	66.60	4800	2-F-C 156.8; 120.22; 114.06; 131.90; 122.96; 127.75	168.23

Жоғарыда аталған үлгілердің бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* грамоң бактерияларының штамдарына және *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* грамтеріс бактерияларының штамдарына қатысты жасалды. Ал саңырауқұлақтарға қарсы белсенділігі *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына агарға (ұңғымаға) диффузия әдісі арқылы анықталды. Салыстыру препараттары – бактериялар үшін бензилпенициллиннің натрий тұзы, ал *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтары үшін нистатин [135].

ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 үлгілерінің бактерияға қарсы және саңырау құлаққа қарсы белсенділігін биологиялық зерттеу нәтижелері б – кестеде көрсетілген.

Кесте 6 – ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігі

Қосылыс	Шифр	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus Subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
1	2	3	4	5	6	7
2.6	ПМП-4	16±0.1	14±0.1	14±0.1	-	-
2.7	ПМП-5	17±0.1	15±0.2	14±0.2	-	13±0.2
2.8	ПМП-6	15±0.2	17±0.1	16±0.1	14±0.1	18±0.1

6 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
	Бензил пенициллиннің натрий тұзы	15±0.1	15±0.1	16±0.1	14±0.2	-
	Нистатин	-	-	-		21 ± 0.2
Ескерту: салыстыру тобы мен салыстырғанда айырмашылықтардың шынайылығы p<0,05						

ПМП-4, ПМП-5, ПМП-6 кодтары бойынша барлық зерттелген қосылыстар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммына қарсы айрықша белсенділік көрсетеді.

ПМП-6 қосылысы *Bacillus subtilis* грамоң бактерияларына және *Escherichia coli* ATCC 25922 грамтеріс сынақ штаммдарына қарсы айқын белсенділікті көрсетеді.

ПМП-6 қосылысы сонымен қатар *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқы саңырауқұлақтарына қарсы белсенділікке ие.

6 – кестедегі нәтижелерден көрініп тұрғандай, ПМП-4-ПМП-6 үлгілері зерттелген грамоң және грамтеріс сынақ штаммдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділік көрсетеді.

Синтезделген қосылыстар, атап айтқанда, ПМП-4-ПМП-6 шифрлары мен кодталған амидтер микробқа қарсы белсенділігін анықтау үшін *in vitro* экспериментінде зерттелді. Барлық қосылыстар ұсынылған грамоң және грамтеріссынақ штаммдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді, атап айтқанда, барлық зерттелген қосылыстар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммына қарсы айқын белсенділікті көрсетеді.

ПМП-6 кодындағы қосылыс *Bacillus subtilis* грам-оң бактерияларына қатысты айқын белсенділікті және грамтеріс *Escherichia coli* ATCC 25922 сынақ штаммына қарсы айқын бактерияға қарсы әсерді көрсетеді. ПМП-6 шифрындағы қосылыс *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқы саңырауқұлағына қарсы белсенділігіде бар.

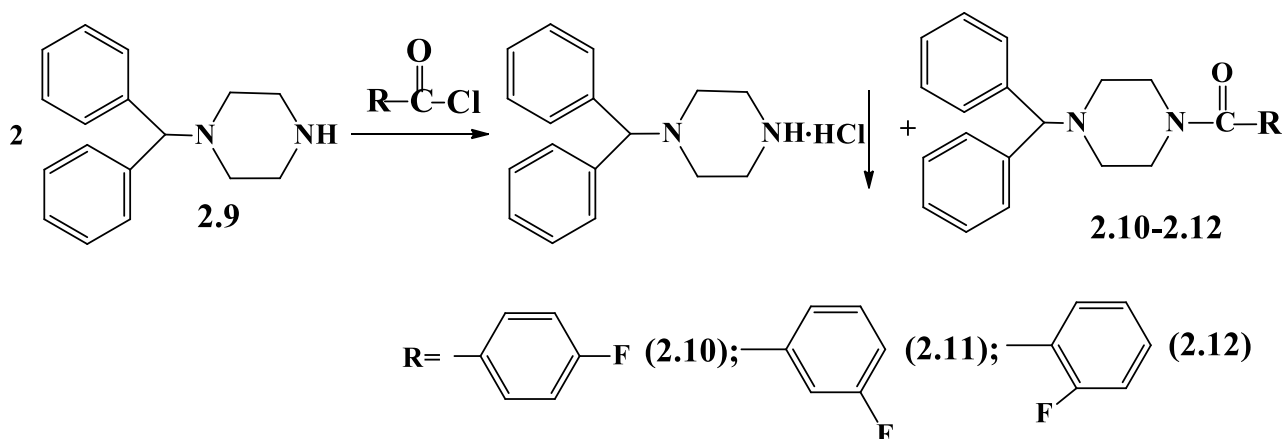
3.1.3 Дифенилметилпиперазин негізінде фторбензой қышқылы амидтерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу

Фторбензой қышқылдарының амидтер қатарындағы биологиялық белсенді заттарды іздеуді жалғастыруда Шоттен-Бауман реакциясына қатысатын циклдік амин мен дифенилметилпиперазин (2.9) негізінде *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензой қышқылдарының сәйкес амидтері (2.10-2.12) алынды.

Дифенилметилпиперазин және фторфенил фрагменттері сияқты фармакофиялық топтарды бір молекулаға біріктіруге мүмкіндік беретін мақсатты модификация жүргізілді, бұл жаңа потенциалды биологиялық

белсенді қосылыстарға әкелуі мүмкін. Осы мақсатта Шоттен-Бауман бойынша дифенилметилпиперазинді (2.9) *пара*-, *мета*-, *орто*-фторбензоилхлоридтермен ацилдеу жүргізілді. Реакция салқындату кезінде абсолютті бензолда жүргізілді. Амин: ацилдеуші агент 2:1 қатынасында алынды.

Реакция қоспасы 1 сағат бойы араластырылды. Реакция жүру барысы ЖҚХ арқылы бақыланды. Бастапқы аминдердің гидрохлоридтерінің тұнбалары сүзілді, аналық ерітінді кепкенге дейін буланды, қалдық мақсатты реакция өнімдері – карбон қышқылдарының амидтері (2.10-2.12) болып табылады.



Синтезделген амидтердің ИҚ-спектроскопия деректері негізінде оқшауланған, тазартылған және даралығы - жұқа қабатты хроматография арқылы сипатталған. Шығымы, R_f және ИҚ спектроскопия деректері 7 – кестеде көрсетілген.

Кесте 7 – Амидтердің (2.10-2.12) шығымы және физико-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	ШЫҒЫМЫ, %	$T_{\text{балқу}},$ $^{\circ}\text{C}$	R_f	ИК спектр, cm^{-1}		Брутто - формуласы
				C=O	C-H	
2.10	64	86-88	0,79	1635.1	2854.5, 2927.1	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OF}$
2.11	50	91-93	0,80	1645.1	2857.2, 2938,8	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OF}$
2.12	91	113-115	0,81	1656.1	2857.3, 2915.5	$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{OF}$

Амидтердің (2.10-2.12) ИҚ-спектрлерінде N-H жұту жолағы $3500-3300 \text{ cm}^{-1}$, амид тобының карбонилінің (C=O) интенсивті жұту жолағы $1635.1-1656.1 \text{ cm}^{-1}$ аймағында байқалады, сондай-ақ $2854-2938 \text{ cm}^{-1}$ аймағындағы сіңіру жолағы қаныққан метилен тобының созылу тербелістерін көрсетеді.

Алынған қосылыстардың β -циклодекстринмен ПМП-7 шифры бойынша 1-(*n*-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин (2.10), ПМП-8 шифры

бойынша 1-(*m*-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазин (2.11), ПМП-9 шифры бойынша 1-(*o*-фторбензоиламид)дифенилметилпиперазиннің (2.12) комплекстерінің микробқа қарсы белсенділігі зерттелді.

Жоғарыда аталған үлгілердің бактерияға қарсы белсенділігін зерттеу грамоң бактериялардың *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грамтеріс штамдарына қатысты *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, зенге қарсы белсенділігін зерттеуге ашытқы саңырауқұлақтарына қатысты *Candida albicans* агарға (ұңғымаға) диффузия арқылы жүргізілді. препараттар – бактериялар үшін бензилпенициллин натрий тұзы және ашытқы саңырауқұлақтары *C. Albicans* үшін нистатин.

ПМП-7 - ПМП-9 үлгілерінің бактерияға қарсы және зенге қарсы белсенділігіне биологиялық зерттеу нәтижелері 8 – кестеде көрсетілген.

Кесте 8 – ПМП-7 - ПМП-9 үлгілерінің бактерияға қарсы белсенділігі

Қосылыс	Шифры	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
1	2	3	4	5	6	7
2.10	ПМП-7	16±0,1	20±0,2	17±0,2	15±0,1	17±0,1
2.11	ПМП-8	15±0,1	17±0,1*	14±0,2	-	14±0,3
2.12	ПМП-9	16±0,2	16±0,1	15±0,1	12±0,1	16±0,1
	Бензил пенициллин натрий тұзы	15±0,1	15±0,1	16±0,1	14±0,2	-
	Нистатин	-	-	-		21 ± 0,2
Ескерту: салыстыру тобымен салыстырғанда айырмашылықтардың маңыздылығы p<0,05						

8 – кестеде келтірілген нәтижелерден көрініп тұрғандай ПМП-7 - ПМП-9 үлгілері ұсынылған грам-оң және грам-теріс сынақ штамдарына қарсы бактерияға қарсы белсенділікті көрсетеді.

Бұл ретте ПМП-7 және ПМП-9 қосылыстары *Bacillus subtilis* ATCC 6633 грамоң штаммына қарсы айқын бактерияға қарсы белсенділікке ие. Барлық ПМП-7 - ПМП-9 үлгілері *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грамоң штаммға қарсы орташа белсенділікті көрсетеді.

ПМП-7 қосылысы *Escherichia coli* ATCC 25922 грам-теріс сынақ штаммына қарсы орташа айқын бактерияға қарсы әсер көрсетеді. ПМП-7 және ПМП-9 үлгілері *Candida albicans* ATCC 10231 ашытқыларына қарсы зенге қарсы белсенділікке ие.

Дақылдарды рН 7,3 ± 0,2 сұйық ортада 30-35⁰С температурада 18-20 сағат бойы өсірді. Дақылдар стерильді 0,9% изотоникалық натрий хлоридінің ерітіндісінде 1:1000 сұйылтылған, зерттелетін сынақ штамдары үшін тиісті элективті, қоректік ортасы бар шыныаяқтарға 1 мл қосылып, «қатты газон» әдісі бойынша себілді. Кептіруден кейін агар бетінде өлшемі 6,0 мм

шұңқырлар пайда болды, оған зерттелген үлгілердің ерітінділері, бензилпенициллин натрий тұзы және нистатин қосылды. Зерттелетін үлгілер мен эталондық препараттар 1 мг мөлшерінде сыналған. Бақылауда этил спирті баламалы мөлшерде қолданылды.

Дақылдар 37⁰С-та инкубацияланды, өсіп келе жатқан дақылдар 24 сағаттан кейін есептелді. Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі сынақ штамдарының өсуді тежеу аймақтарының диаметрімен (мм) бағаланды. Өсу тежелу аймақтарының диаметрі 10 мм-ден аз және ыдыста үздіксіз өсу микробқа қарсы белсенділіктің жоқтығы, 10-15 мм - әлсіз белсенділік, 15-20 мм - орташа айқын белсенділік, 20 мм-ден жоғары - айқын. Әрбір үлгі үш параллель экспериментте сыналған. Статистикалық өңдеу орташа арифметикалық және стандартты қатені есептеу арқылы параметрлік статистика әдістерімен жүзеге асырылды.

Микроорганизмдердің ұсынылған сынақ штамдары – анықтамалық (референттік) штамдар американдық типтік дақылдар жинағы (АТСС) қорынан алынды.

3.2 1-(2-этоксипиперидин)-4-этинил-4-гидроксипиперидиннің фторбензой эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу

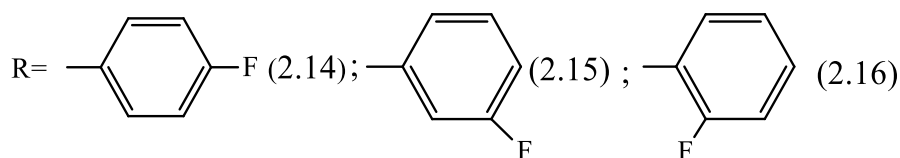
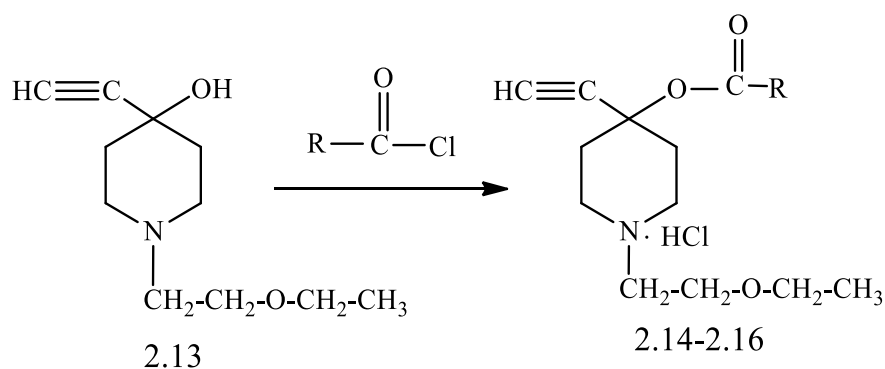
Әдеби деректер зерттеушілердің пиперидиннің ацетилендік туындыларына деген тынымсыз қызығушылығын көрсетеді. Молекулада үштік байланыстың болуы уыттылықты төмендетуге бейім, ал ацетилен препараттары көбінесе қаныққан аналогтарына қарағанда белсендірек.

Құрамында ацетилен бар пиперидин туындылары әртүрлі биологиялық белсенділіктегі жоғары тиімді және аз уытты жаңа препараттарды іздеу және жасау тұрғысынан үлкен қызығушылық тудырады.

Химиялық реакцияға құрамында этинилі бар пиперидолдардың үштік байланысының қатысуы фармакологиялық белсенділігі жоғары бірқатар жаңа туындылардың пайда болуына әкелді.

Көп жылдар бойы Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институтының синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы зертханасында пиперидиннің ацетиленді туындыларының ішінде тиімділігі жоғары және қауіпсіз препараттарды іздеу қарқынды жүргізілуде. Осы зерттеулер нәтижесінде кең ауқымды фармакологиялық әсерлі препараттар табылды [136-139].

Жоғарыда айтылғандарға байланысты потенциалды белсенді ацетилен туындыларын алу және қазкаин молекуласына фтор атомын енгізудің 1-(2-этоксипиперидин)-4-этинил-4-гидроксипиперидин (2.13) негізіндегі препараттардың биологиялық белсенділігіне әсерін анықтау мақсатында құрамында фторы бар қазкаин аналогтары (2.14-2.16) синтезделді [140].



Ацетиленді (казкаин) спирті (2.13) негізінде 4-фтор-, 3-фтор-, 2-фтор-бензоилхлоридтерімен *para* -, *meta* -, *ortho*-фтор-бензой қышқылдарының тиісті күрделі эфирлерінің түзілуімен ацилдеу жүргізілді (2.14-2.16). Реакция бензолда, диоксанда, бастапқы пиперидолға хлорангидридтердің артық әсері арқылы жүргізілді.

Алынған *n*-, *m*-, *o*-фторбензоаттар (2.14-2.16) суда, этанолда және ацетонда оңай еритін кристалды заттар.

Para-, *meta*-, *ortho*-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері (2.14-2.16) олардың ИҚ-спектрлерінде күрделі эфир карбонилдерінің 1724-1731 cm^{-1} жұтылу жолақтары тән аймағындағы интенсивті жұту жолақтарының көрінуімен сипатталады, сонымен қатар $\text{C}\equiv\text{C}$ үштік байланысының созылу тербелістеріне сәйкес 2100-2120 cm^{-1} аймағындағы, $\equiv\text{C}-\text{H}$ байланыстары 3210-3325 cm^{-1} аймағында және N-орынбасары 1109-1119 cm^{-1} аймағында қарапайым эфирлік байланыстың жұту жолақтары бар (Кесте 9).

Қосылыстардың (2.14-2.16) шығымы, физика-химиялық сипаттамалары және элементтік талдау мәліметтері 9 – кестеде келтірілген.

Кесте 9 – Фторбензой эфирлерінің гидрохлоридтерінің (2.14-2.16) шығымы және физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	Шығымы, %	R _f	T _{балку} °C	Табылды		ИҚ, cm^{-1} C=O күрд.эф
				Алынды, %		
				С	Н	
2.14	86,0	0,83	106-107	61,14	6,77	1726
				60,76	6,51	
2.15	56,0	0,79	115-117	61,21	6,65	1731
				60,76	6,51	
2.16	61,0	0,77	147-149	60,98	6,22	1724
				60,76	6,51	

Күрделі эфир гидрохлоридтерінің құрылымын дәлелдеу үшін ең ақпараттысы ЯМР ^{13}C спектрлері болды (Кесте 10).

Кесте 10 – Күрделі эфир гидрохлоридтерінің (2.14-2.16) ^{13}C ЯМР спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуларының мәндері (δ , м.д.)

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl_3), δ , м.д.						
	$\text{C}_{3,5}$	$\text{C}_{2,6}$	C_4	R_1	$\text{C}=\text{O}$	$\text{C}\equiv\text{C}$	$\text{N-CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
2.14	33,30	47,90	72,37	164,65; 116,28; 133,01; 128,94 4- <i>F</i> -фенил	163,43	98,49	55,20; 64,75; 66,14; 15,29
2.15	33,26	47,78	70,15	163,17; 116,33; 133,25; 131,35; 126,25 3- <i>F</i> -фенил	161,25	78,37	57,02; 64,77; 66,12; 15,39
2.16	33,22	49,65	72,59	163,08; 117,59; 118,50; 132,71; 136,35; 125,27 2- <i>F</i> -фенил	161,84	78,44	55,21; 64,64; 66,15; 15,38

Күрделі эфирлердің пайда болуы әлсіз өрісті аймақта карбонилді көміртегі сигналының пайда болуымен ЯМР ^{13}C спектрлерінде (Кесте 10) *n*-, *m*-, *o*-фторбензоилокситуындылары (2.14-2.16) 161,25-163,43 м. д. аймағында күрделі эфир карбонилдерінің көміртегі синглеттік сигналдары, C_4 көміртегі атомдарының синглеттік сигналдары бар қалған қосылыстар 70,15-72,59 м. д. мәндер аймағында резонанс тудырады, қосылыстардың көміртегі атомы (2.14-2.16) $\text{C}\equiv\text{C}$ үштік байланыс кезінде 78,37-98,49 м. д. аймағында көрінеді. Сонымен қатар, бензол ядролары жүйесінің көміртегі атомдарынан сигналдар байқалады. Қосылыстардың (2.14-2.16) фтор атомының әртүрлі орналасуы сәйкес ароматты көміртегі сигналының төменгі өріске (161-163 м.д.) ығысуын растайды. Пиперидин сақинасының көміртегі атомдары және азот атомындағы алмастырғыштар күтілетін аймақта пайда болады.

Азоттағы орынбасарлардың көміртегі атомдарының ^{13}C ЯМР спектрлерінде сигналдардың болуы, сондай-ақ 4-позициядағы орынбасарлар синтезделген күрделі эфирлердің бекітілген құрылымын толығымен растайды.

А-4 - А-6 зертханалық шифрлары бойынша 1-(2-этоксипиперидин) 4-этинил-4-гидроксипиперидин *para* -, *meta*-, *ortho*-фторбензой эфирлері (2.14-2.16) микробқа қарсы белсенділікке зерттелді.

Жоғарыда аталған үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу грамм-оң *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis* бактерияларының штамдарына,

Escherichia coli, *Pseudomonas aeruginosa* грам-теріс штамдарына және агарға (ұңғымаларға) диффузия әдісімен *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтарына қатысты жүргізілді [141,142]. Анықтамалық препараттар бактериялар үшін гентамицин және *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлақтары үшін нистатин болып табылады.

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігі сынақ штамдарының өсуді тежеу аймақтарының диаметрімен (мм) бағаланды. Өсу тежелу аймақтарының диаметрі 10 мм-ден аз және тостағандағы үздіксіз өсу бактерияға қарсы белсенділіктің жоқтығы, 10-15 мм - әлсіз белсенділік, 15-20 мм - орташа айқын белсенділік, 20 мм-ден жоғары - айқын деп бағаланды. Әрбір үлгі үш параллель тәжірибеде сыналды.

Кесте 11 – А-4 - А-6 үлгілерінің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу нәтижелері

Қосылыс	Заттың аталуы	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>
2.14	АА-4	-	-	-	-	-
2.15	АА-5	-	16±0,1	-	-	-
2.16	АА-6	18±0,1	-	-	12±0,1	15±0,1
Гентамицин		24 ± 0,1	21 ± 0,2	26 ± 0,1	27±0,1	-
Нистатин		-	-	-	-	21 ± 0,2

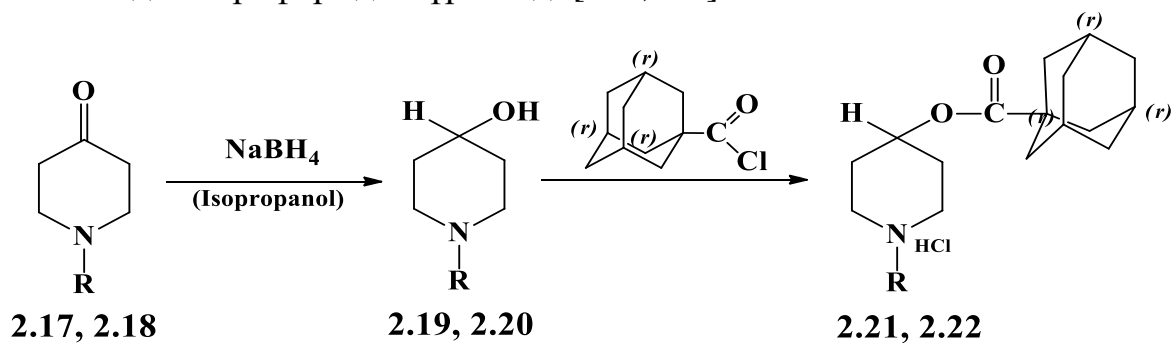
Зерттеу нәтижелері бойынша (Кесте 11) А-5, А-6 шифрлары бойынша казкаин спиртінің *meta*- және *ortho*-фторбензой эфирлері микробқа қарсы белсенділікті көрсетті, олар *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* грам-оң сынақ штаммына қатысты орташа айқын бактерияға қарсы белсенділікті көрсетті. А6 үлгісі *Candida albicans* ашытқысына қарсы әлсіз микробқа қарсы белсенділікке ие.

Фтор атомының енуі азот атомында этоксиэтил радикалының болуы және төртінші позициядағы үштік байланыс микробқа қарсы белсенділікті тудырады деп болжауға болады. Алайда, бұл белсенділік фтор атомы *para*-позицияда орналасқан фторбензой эфирінде көрінбеді. Сондай-ақ, *ortho*-позициясында фтор атомы бар фторбензой эфири *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ғана емес, сонымен қатар *Candida albicans* ашытқы саңырауқұлағына қарсы микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

Осылайша, казкаин құрылымына фтор атомын енгізу микробқа қарсы белсенділіктің көрінісіне әкелді, *ortho*-позициядағы фтор атомы оңтайлы болып шықты, сондықтан *o*-фторбензоат 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидроксипиперидин гидрохлориді (2.16) микробқа қарсы белсенділіктің *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ашытқы *Candida albicans* қатысты салыстырмалы түрде кең ауқымын көрсетті.

3.3 Адамтанкарбон қышқылының екіншілік пиперидол эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу

Пиперидиннің адамантил туындыларының қатарынан жаңа дәрілік заттарды іздеу мақсатында [1-(2-этоксиэтил)-, 1-(3-этоксипропил-)]-пиперидин-4-ондарды (2.17, 2.18) изопропанолдағы натрий боргидридiмен қалпына келтіру арқылы жақсы шығыммен 99,01 - 99,98% сәйкес екіншілік спирттер алынды (2.19, 2.20), оларды адамтантанкарбонилхлоридiмен ацилдеу арқылы сәйкесінше күрделі эфирлердің гидрохлоридтері (2.21, 2.22) 67,96 – 73,48% шығыммен синтезделді. Ацилдеу пиперидол:ацилдеуші агент 1:3 қатынасында хлороформда жүргізілді [143,144].



$\text{R} = -\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (2.17, 2.19, 2.21);

$-\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ (2.18, 2.20, 2.22)

Күрделі эфирлер (2.21, 2.22) құрамы мен құрылымы элементтік талдау, ИҚ, ЯМР спектроскопия деректерімен расталған айқын балқу температурасы бар жақсы кристалданатын заттар, даралығы - жұқа қабатты хроматография (Al_2O_3 , элюент бензол:диоксан 3:2, $R_f=0,84$) (Кесте 12).

Кесте 12 – Адамтанкарбон қышқылдарының екіншілік пиперидолдары (2.19, 2.20) мен олардың күрделі эфирлерінің (2.21, 2.22) шығымы, физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	Шығымы %	R_f , *элюент	$T_{\text{балқу}}$, °C	ИҚ спектр ν , cm^{-1}		Брутто формуласы
				ОН	C=O (сл.эф.)	
2.19	99,98	0,18	сұйық	(3403)	–	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$
2.20	99,01	0,06	май	(3381)	–	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
2.21	73,48	0,84	154-157	–	1722	$\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{ClNO}_3$
2.22	67,96	0,84	164-167	–	1721	$\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{ClNO}_3$

Пиперидолдардың ИҚ спектрлерінде 3348-3600 см⁻¹ аймағындағы гидроксил тобының валенттік тербелістерінің сіңіру жолақтары көрінеді. 1721-1722 см⁻¹ кезінде эфир тобының С=О тербелістеріне байланысты қарқынды сіңіру жолақтары адамантанкарбон қышқылының пиперидол-4 мақсатты эфирлерінің түзілуін көрсетеді (2.21, 2.22).

Адамантанкарбонилокси туындыларының (2.21, 2.22) ¹³С ЯМР спектрлерінде 176.03-1726.11 м.д. аймағында күрделі эфир карбонилінің көміртегі атомдарының синглеттік сигналдарының интенсивті шырдары бар (Кесте 13).

Кесте 13 – Қосылыстардың (2.21, 2.22) ¹³С ЯМР спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl ₃), δ, м.д.					
	С-2, 6	С-3, 5	С-4	Адамантил	С=О	N-R
2.21	48,01	26,98	64,01	С ₁₅ 38,78; С _{16,23,24} 38,70; С _{17,19,21} 27,84; С _{18,20,22} 36,39;	176,03	N-этоксизтил С ₇ 55,36; С ₈ 64,68; С ₁₀ 66,20; С ₁₁ 15,45;
2.22	47,65	26,98	64,18	С ₁₆ 38,78; С _{17,24,25} 38,67; С _{18,20,22} 27,84; С _{19,21,23} 36,39;	176,11	N-этоксипропил С ₇ 54,25; С ₈ 24,25; С ₉ 67,45; С ₁₁ 65,91; С ₁₂ 15,60;

1-(2-этоксизтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.21) АІР-5 шифрлы және 1-(2-этоксипропил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидин гидрохлориді (2.22) АІР-6 шифрлы қосылыстарының, Римантадин референттік затының цитотоксикалық әсері зерттелді (Кесте 14). Вирустар өсіру жағдайларына өте сезімтал болғандықтан, уыттылықты бағалау үшін тұмау вирусының үлгісін зерттеу үшін арнайы бейімделген моноқабатты үздіксіз жасуша дақылдары, МДСК пайдаланылды.

Зерттелетін препараттардың токсикалық әсерін сандық бағалау МТТ сынамасы арқылы жүргізілді. Деректерді жазу қосылысқа әсер еткеннен кейін 72 сағаттан кейін жүргізілді. Алынған деректер негізінде ЦТК₅₀ мәндері есептелді. Зерттелетін заттың цитотоксикалық әсерінің нәтижелері 14-кестеде келтірілген.

Кесте 14 – MDCK жасуша культурасының үлгісіне AIP-5 цитотоксикалық әсерін бағалау

Зерттелетін заттың атауы	ЦТК ₅₀ мәні, мг/мл
AIP-5	0,071
AIP-6	0,011
Римантадин	0,046

AIP-5, AIP-6 қосылыстарын микробқа қарсы белсенділігін анықтау үшін: *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Candida albicans* ATCC 10231 мұражай дақылдары пайдаланылды. Объектілерді таңдау грам-оң, грам-теріс микроорганизмдерді, сондай-ақ саңырауқұлақтарды пайдалануды қамтиды.

AIP-5 және AIP-6 шифрындағы қосылыстар суда жақсы ериді. Сондықтан базалық концентрациялар тұзды ерітіндіде дайындалды, AIP-5 және AIP-6 сынақтарының нәтижелері 15 және 16 – кестелерде келтірілген.

15 – кестедегі деректерден AIP-5 қосылысы 125 мкг/мл концентрацияда стафилококкқа (*Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P сынақ штаммы) қарсы бактерицидтік белсенділікке және бактериостатикалық әсерге ие екендігі анық, бактериялардың өсуін тежеу қабілеті 62,5 мкг/мл деңгейінде байқалды, ал ампициллин 2000 мкг/мл концентрацияда бактерицидтік белсенділік көрсетеді, осылайша AIP-5 ампициллиннің эталондық препаратынан 16 есе артық.

Сондай-ақ 15 – кестеде *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына қарсы микробқа қарсы белсенділігінің бағасы берілген. AIP-5 қосылысы микроорганизмнің өсуін толығымен басатыны, 500 мкг/мл концентрацияда зерттелетін штаммның өлуіне себеп болғаны анықталды. 250 мкг/мл концентрацияда бактериостатикалық әсердің көрінісімен. Осылайша, *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына қарсы AIP-5 қосылысы 500 мкг/мл концентрацияда микробқа қарсы белсенділік көрсетеді, ал ампициллиннің бактерицидтік әсері 2000 мкг/мл, бұл AIP-5 микробқа қарсы белсенділігінің жоғары екенін білдіреді. Ампициллин референттік препаратының белсенділігі 4 есе.

AIP-5 фунгицидтік белсенділігін зерттеу (Кесте – 15) флуконазолдың коммерциялық препаратымен салыстырғанда қосылыстың айқын әсер ететінін көрсетті. AIP-5 ең төменгі бактериостатикалық концентрациясының (МБК) мәні 250 мкг/мл, флуконазолдың МБК 2500 мкг/мл болды.

AIP-5 қосындысы флуконазолдың фунгицидтік және микоцидтік белсенділігі бойынша флуконазолға қарағанда 10 есе жоғары коммерциялық препаратпен салыстырғанда *Candida* тектес ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға қарсы статистикалық маңызды микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

Кесте 15 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Candida albicans* ATCC 10231 дақылдарына қатысты AIP-5 ең төменгі бактерицидтік және фунгицидтік концентрациясын бағалау

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P		Тест-штамм <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739		Тест-штамм <i>Candida</i> <i>albicans</i> ATCC 10231	
	AIP-5	AMP	AIP-5	AMP	AIP-5	Fluc
2000	-	-	-	-	-	+
1000	-	+	-	+	-	+
500	-	+	-	+	-	+
250	-	+	+	+	-	+
125	-	+	+	+	+	+
62,5	+	+	+	+	+	+
31,25	+	+	+	+	+	+
15,6	+	+	+	+	+	+
7,8	+	+	+	+	+	+
3,9	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+
0,062	+	+	+	+	+	+

Ескерту:

1. AMP – ампициллин;
2. Fluc – флуконазол;
3. «+» – өсудің болуы;
4. «-» – өсудің болмауы;
5. «*» - бактериостатикалық әсер.

Осылайша, *in vitro* эксперименттерінде микробиологиялық зерттеулер барысында AIP-5 экспериментке алынған микроорганизмдердің барлық музейлік штамдарына қарсы тиімді екендігі көрсетілді. AIP-5 тереңдетілген зерттеулер үшін перспективалы болып табылады:

- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде;
- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде;
- *Candida albicans* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде.

16-кестедегі деректерден AIP-6 қосылысы 250 мкг/мл концентрацияда стафилококкқа (*S. aureus* ATCC 6538-P сынақ штаммы) қарсы бактерицидтік белсенділікке және бактериостатикалық әсерге ие екендігі анық, бактериялардың өсуін тежеу қабілеті 125 мкг/мл деңгейінде байқалды, ал ампициллин 2000 мкг/мл концентрацияда бактерицидтік белсенділік

көрсетеді, осылайша АІР-6 ампициллиннің эталондық препаратынан 8 есе артық.

Кесте 16 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Escherichia coli* ATCC 8739 және *Candida albicans* ATCC 10231 дақылдарына қатысты АІР-6 минималды бактерицидтік және фунгицидтік концентрациясын бағалау

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-P		Тест-штамм <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739		Тест-штамм <i>Candida albicans</i> ATCC 10231	
	АІР-6	АМР	АІР-6	АМР	АІР-6	Fluc
2000	-	-	-	-	-	+
1000	-	+	-	+	-	+
500	-	+	+*	+	-	+
250	-	+	+	+	+	+
125	+*	+	+	+	+	+
62,5	+	+	+	+	+	+
31,25	+	+	+	+	+	+
15,6	+	+	+	+	+	+
7,8	+	+	+	+	+	+
3,9	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+
0,062	+	+	+	+	+	+

Ескерту
1. АМР – ампициллин;
2. Fluc – флуконазол;
3. «+» – өсудің болуы;
4. «-» – өсудің болмауы;
5. «*» - бактериостатикалық әсер.

Сондай-ақ 16 – кестеде *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына қарсы микробқа қарсы белсенділігінің бағасы берілген. АІР-6 қосылысы микроорганизмнің өсуін толығымен басатыны, 500 мкг/мл концентрацияда бактериостатикалық әсердің көрінісімен 1000 мкг/мл концентрацияда зерттелетін штаммның өлуіне себеп болғаны анықталды.

16 – кестедегі мәліметтерден көрініп тұрғандай, *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына қарсы АІР-6 қосылысы 1000 мкг/мл концентрацияда микробқа қарсы белсенділік көрсетеді, ал ампициллиннің бактерицидтік әсері 2000 мкг/мл, одан шығатыны: АІР -5 микробқа қарсы белсенділігі ампициллиннің эталондық препаратының белсенділігінен 2 есе жоғары.

АІР-6 фунгицидтік белсенділігін зерттеу (Кесте – 16) флуконазолдың коммерциялық препаратымен салыстырғанда қосылыстың айқын әсер ететінін көрсетті. АІР-6 ең төменгі бактериостатикалық концентрациясының (МБК) мәні 500 мкг/мл, флуконазолдың МБК 2500 мкг/мл болды.

Коммерциялық флуконазолмен салыстырғанда қосылыс *Candida* тектес ашытқы тәріздес саңырауқұлақтарға қарсы статистикалық маңызды микробқа қарсы, АІР-6 флуконазолға қарағанда фунгицидтік және микоцидтік белсенділігі бойынша 5 есе жоғары белсенділікті көрсетті.

Осылайша, *in vitro* эксперименттерінде микробиологиялық зерттеулер барысында АІР-6 экспериментке алынған микроорганизмдердің барлық музейлік штамдарына қарсы микробқа қарсы белсенділік танытатындығы көрсетілді, АІР-6 тереңдетілген зерттеулер үшін перспективалы болып табылады:

- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде;
- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде;
- *Candida albicans* қоздырғышымен күресу үшін зат ретінде.

3.4 Пиперидин құрамды фторбензойлы қышқылдардың күрделі эфирлерін синтездеу және биологиялық белсенділігін зерттеу

3.4.1 Екіншілік пиперидолдар негізінде фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерін синтездеу

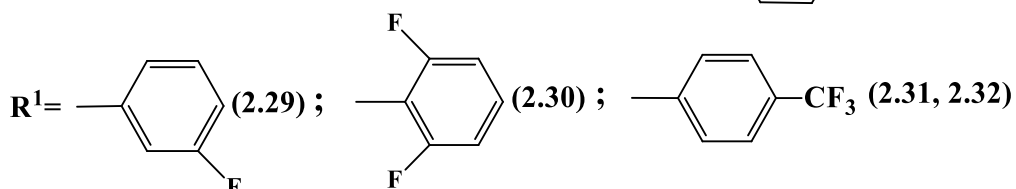
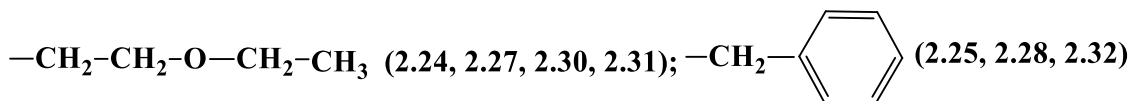
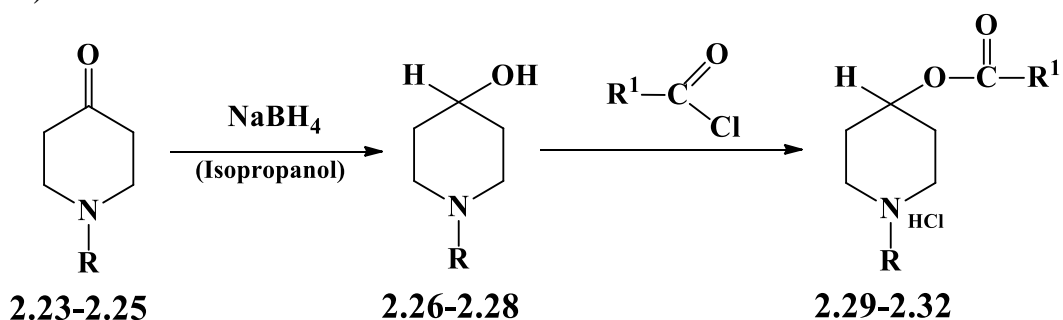
Көптеген зерттеулер фторы бар органикалық қосылыстардың жоғары биологиялық белсенділігін растады, бұл қызығушылық фторлы қосылыстардың фармакологиялық қасиеттерінің айтарлықтай жақсаруымен байланысты. Органикалық қосылыстардың молекулаларына фтор атомын енгізу олардың биожетімділігін, метаболикалық тұрақтылығын, липофильділігін арттырады, сонымен қатар бұл заттардың мақсатты ақуыздармен әрекеттесу қабілетін жақсартады [145,146].

[1-(2-этоксиэтил)-, 1-(3-этоксипропил)-, 1-бензил]-пиперидин-4-ондар (2.23-2.25) негізіндегі пиперидин туындыларының қатарынан жаңа дәрілік заттарды іздеу мақсатында изопропанолдағы натрийборгидридті тотықсыздандыру арқылы 99,01-99,98% жақсы шығыммен синтезделіп, сәйкесінше екіншілік спирттер алынды.

Пиперидиндердің құрылымына бір, екі және үш фтор атомын енгізу мақсатында 1-(3-этоксипропил)-4-гидроксипиперидин (2.26) негізінде 3-фторбензоилхлоридпен ацилдену жүргізілді, 1-(2-этоксиэтил)-4-гидроксипиперидин (2.27) негізінде 2,6-дифтор - және 4-(трифторметил)бензоилхлоридтерімен ацилдену жүргізілді, ал 1-бензил-4-гидроксипиперидин (2.28) негізінде 4-(трифторметил)бензоилхлоридімен фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің тиісті гидрохлоридтерін (2.29-2.32) түзе отырып ацилдену жүргізілді [147].

Реакция бөлме температурасында диоксанда немесе хлороформда қыздыру кезінде бастапқы пиперидолға артық хлорангидридтердің әсері

арқылы жүзеге асырылды. Күрделі эфирлер – ақ, крем түсті, суда, этанолда, ацетонда оңай еритін кристалды ұнтақтар, құрамы мен құрылымы элементтік талдау, ИҚ, ЯМР спектроскопиясы, даралығы – жұқа қабат хроматография (Al_2O_3 , элюент бензол: диоксан 3:2, $R_f=0,82-0,90$) расталды (кесте 17 және кесте 18).



Пиперидолдардың ИҚ спектрлерінде гидроксил тобының валенттік тербелістерінің жұтылу жолақтары $3403-3414 \text{ см}^{-1}$ аймағында пайда болады. Интенсивті сіңіру жолақтары $1718-1730 \text{ см}^{-1}$ күрделі эфир тобының $\text{C}=\text{O}$ тербелісіне байланысты мақсатты пиперидол-4-дар эфирлерінің түзілуін көрсетеді (Кесте 17).

Кесте 17 – Екіншілік пиперидолдардың (2.26-2.28) және олардың фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің шығымы, физика-химиялық сипаттамалары (2.29-2.32)

Қосылыс	Шығымы %	R_f , *элюент	$T_{\text{балку}}$ °С	ИҚ спектр $\nu, \text{см}^{-1}$		Брутто формуласы
				ОН	$\text{C}=\text{O}$ (күрд.эф.)	
1	2	3	4	5	6	7
2.26	99,01	0,06	май	3407	–	$\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{NO}_2$
2.27	99,98	0,18	май	3403	–	$\text{C}_9\text{H}_{19}\text{NO}_2$
2.28	99,50	0,24	май	3414	–	$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$
2.29	55,45	0,82	189-191	–	1718,7	$\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Cl}$

17 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
2.30	71,43	0,89	132-134	–	1730,7	$C_{16}H_{22}NO_3F_2Cl$
2.31	31,86	0,89	145-147	–	1720,1	$C_{17}H_{23}NO_3F_3Cl$
2.32	54,46	0,90	200-202	–	1723,1	$C_{20}H_{21}NO_2F_3Cl$

ЯМР ^{13}C спектрлері күрделі эфир гидрохлоридтерінің құрылымын дәлелдеу үшін ең ақпаратты болып шықты.

Эфирлер (2.29-2.32) үшін кең жолақты протонды ажыратумен ^{13}C ЯМР спектрлері күтілетін құрамға толық сәйкес келеді (Кесте 18).

Күрделі эфирлердің (2.29-2.32) спектрлері 164,34; 160,23; 164,31 және 164,31 м.д. аймағында тиісінше күрделі эфир карбонилінің синглет көміртегі сигналдарының интенсивті шыңдарының пайда болуымен сипатталады. Қосылыстардың C_4 көміртегі атомдарының синглетті сигналдары 65,91-70,14 м.д. диапазонында резонанс жасайды. Сонымен қатар, бензол ядролары жүйесінің көміртегі атомдарынан сигналдар байқалады.

Кесте 18 – Қосылыстардың (2.29-2.32) ЯМР ^{13}C спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу ($CDCl_3$), δ , м.д.					
	C-2, 6	C-3, 5	C-4	C=O	N-R	OCOR
2.29	54,30	24,37	66,07	164,34	N-этоксипропил C_7 53,60; C_8 27,08; C_9 49,96; C_{11} 47,50; C_{12} 15,58.	m-фтор-фенил C_{16} 132,54; $C_{17,21}$ 131,43; 131,35 $C_{19,20}$ 116,83; 120,93; 116,60; 116,39; 116,18 C_{18} 161,28.
2.30	47,97	26,91	70,14	161,56	N-этоксипропил C_7 55,48; C_8 64,63; C_{10} 66,13; C_{11} 15,37.	2,6-дифтор-фенил C_{15} 110,83 $C_{16,20}$ 158,78; 160,34 $C_{17,19}$ 113,01; 113,23 C_{18} 134,75; 134,96
2.31	48,07	26,99	69,53	164,31	N-этоксипропил C_7 55,56; C_8 64,82; C_{10} 66,13; C_{11} 15,40.	4-трифторметил-фенил $C_{15,18}$ 133,59; 133,97 $C_{16,20}$ 130,82 $C_{17,19}$ 125,55; 126,08 C_{21} 130,99.
2.32	47,18	26,86	69,73	164,44	N-бензил C_7 59,23; C_8 130,42; $C_{9,13}$ 129,25; $C_{10,12}$ 132,00; C_{11} 129,93.	трифторметил-фенил C_{17} 133,30; $C_{18,22}$ 130,68; $C_{10,12}$ 131,99; $C_{9,13}$ 129,25; C_{11} 129,93; C_8 130,43; $C_{19,21}$ 126,32; C_{20} 134,03; C_{23} 122,89; 125,60

Қосылыстардың (2.29-2.32) фтор атомының әртүрлі орналасуы сәйкес ароматты көміртектің сигналының төменгі өріске ығысуын растайды. Пиперидин сақинасының көміртегі атомдары және азот атомындағы алмастырғыштар күтілетін аймақта пайда болады.

Азоттағы орынбасарлардың көміртегі атомдарының ЯМР ^{13}C спектрлерінде сигналдардың болуы, сондай-ақ 4-позициядағы орынбасарлар синтезделген күрделі эфирлердің бекітілген құрылымын толығымен растайды.

3.4.2 N-Бензилпиперидин-4-он оксимінің синтезі және түрленуі

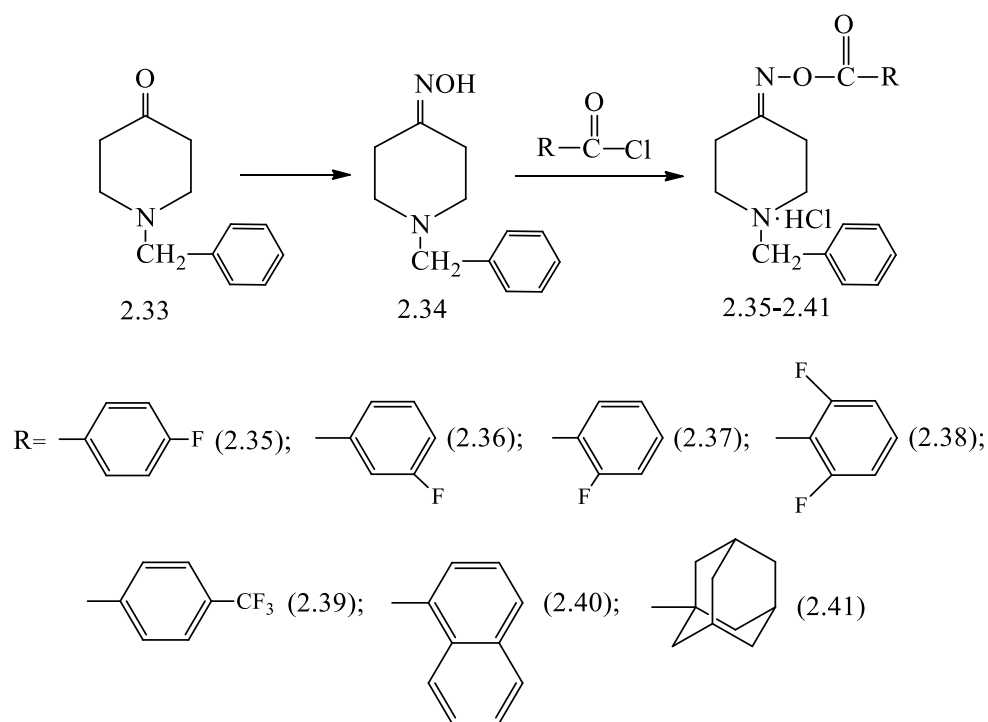
Органикалық химияның дамуындағы қазіргі кезең органикалық синтездің мүмкіндіктерін ғана емес, сонымен бірге оның жалпы химияның да, ғылым мен тәжірибенің көптеген салаларының дамуы, атап айтқанда адамзатты дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудегі маңызын көрсетеді. Азацикландардың, соның ішінде пиперидин туындыларының жоғары физиологиялық белсенділігіне байланысты бұл зерттеулер қазіргі химия, биология және медицинаның өзекті мәселелерінің бірі мәртебесіне ие болды.

4-оксопиперидиндердің ең типтік туындылары азометиндер, соның ішінде оксимдер болып табылады. Карбонил қосылыстарының оксимдері және олардың туындылары кең спектрлі жаңа биологиялық белсенді препараттарды іздеуге перспективалы органикалық заттардың негізгі кластарының бірі ретінде кең танымал [148,149].

Осыған байланысты N-бензил-4-оксопиперидин (2.33) негізіндегі оксим және оның ацилді туындыларының синтезі жұмыстың осы бөлімінің міндеті ретінде анықталды.

Этанолда сілтінің қатысуымен тұз қышқылы гидроксилминінің 1-бензил-4-оксопиперидинмен (2.33) өзара әрекеттесуі, одан әрі трансформация мақсатында реакцияның аралық жартылай өнімі ретінде 1-бензилпиперидин-4-он оксимінің (2.34) синтезі жүргізілді.

Пиперидиндердің құрылымына бір, екі және үш фтор атомын, нафтоилокси тобы мен адамантан фрагментін енгізу мақсатында, сондай-ақ алынған кетоксим 1-бензил-4-оксопиперидинді (2.34) 4-фтор-бензоилхлоридпен, 3-фтор-бензоилхлоридпен, 2-фтор-бензоилхлоридпен ацилдеу арқылы қосылыстардың инфекцияға қарсы белсенділігіне әсерін анықтау мақсатында, 2,6-дифторбензойл хлориді, 4-(трифторметил)бензоил хлориді фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері синтезделді (2.35-2.39), сондай-ақ N-бензилпиперидинкетоксимді (2.34) нафтоилхлоридпен және адамантанкарбонилхлоридпен ацилдеу арқылы нафтой және адамантанкарбон қышқылдарының күрделі эфирлерінің тиісті гидрохлоридтері алынды (2.40, 2.41).



Реакция абсолютті диоксанда немесе хлороформда қыздыру арқылы немесе бөлме температурасында жүргізілді, реагенттер кетоксим: ацилдендіргіш 1:1,5-тен 1:3-ке дейін қатынасында алынды. Алынған сәйкес күрделі эфир гидрохлоридтері (2.35-2.41) балқу температурасы анық, ақ кристалды заттар болып табылады. Алынған қосылыстардың (2.34-2.41) шығымы, физика-химиялық сипаттамалары және элементтік талдау деректері 19 – кестеде келтірілген.

Кесте 19 – Оксим қосылысының (2.34) және оның күрделі эфирлерінің (2.35-2.41) шығымы мен физика-химиялық сипаттамалары.

Қосылыс	Шығымы, %	R _f ,	Т _{балқу} , °С	Табылды % Алынды		ИҚ спектр, см ⁻¹		Брутто - формуласы
				С	Н	С=N	С=О күрд.эф	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.34	77,77	0,47	101-103	<u>70,22</u> 71,55	<u>7,98</u> 8,26	1635,4	–	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O
2.35	64,81	0,90	179-181	<u>62,61</u> 62,88	<u>5,25</u> 5,52	1647,3	1751,7	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ClF
2.36	79,55	0,91	161-163	<u>62,73</u> 62,88	<u>5,41</u> 5,52	1646,2	1756,2	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ClF
2.37	56,29	0,81	180-182	<u>62,81</u> 62,88	<u>5,48</u> 5,52	1610,2	1742,3	C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ClF
2.38	94,62	0,90	162-164	<u>60,31</u> 59,98	<u>5,22</u> 4,99	1619,7	1754,0	C ₁₉ H ₁₉ ClF ₂ N ₂ O ₂
2.39	74,92	0,91	171-173	<u>58,54</u> 58,23	<u>4,97</u> 4,85	1655,4	1749,9	C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂

19 - кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9
2.40	87,82	0,93	163-165	<u>69,71</u> 70,02	<u>5,64</u> 5,83	1638,4	1739,5	C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₂
2.41	74,39	0,90	203-204	<u>68,13</u> 68,62	<u>7,25</u> 7,71	1646,7	1746,8	C ₂₃ H ₃₁ ClN ₂ O ₂

Алынған қосылыстардың құрылымдары ИҚ спектроскопиясының деректерімен расталады. Күрделі эфирлердің ИҚ спектрінде (2.35-2.41) күрделі эфир карбонилінің валенттік тербелістеріне тән тиісінше 1739,5 см⁻¹ – 1756,2 см⁻¹ кезінде қарқынды сіңіру жолақтары байқалады, бұдан басқа спектрлерде с=N тобының (1610,2 см⁻¹–1655,4 см⁻¹) сіңіру жолақтары болады. Сонымен қатар, оларда гидроксил тобының сіңіру жолағы жоқ.

N-бензил-пиперидин кетоксим эфир гидрохлоридтерінің құрылымын дәлелдеу үшін ең ақпаратты болып ЯМР ¹³C спектрлері табылады (Кесте 20).

Күрделі эфирдің түзілуін карбонилді көміртегі сигналының төменгі өріс аймағында (158,94-163,27 м.д.) пайда болуы дәлелдейді. Пиперидолдардың ацилді туындыларының пиперидин сақинасының көміртегі атомы С₄ (162,71 - 164,63 м.д.) аймақта резонанс тудырады. Фтор атомының әртүрлі позициясы сәйкес ароматты көміртегі сигналының төмен қарай (161,54-163,74 м.д.) ығысуын растайды. Пиперидин сақинасының көміртегі атомдары және азот атомындағы алмастырғыштар күтілетін аймақта пайда болады.

Кесте 20 – Қосылыстардың (2.35-2.41) ЯМР ¹³C спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl ₃), δ, м.д.						
	C _{2,6}	C=N	C _{3,5}	C=O	N-бензил	C-F	OCOR
1	2	3	4	5	6	7	8
2.35	50,27; 49,38	164,63	23,84; 27,87	162,89	C ₇ 58,61; C ₈ 132,80; C _{9,13} 130,01; C _{10,12} 129,31; C ₁₁ 125,32	162,43;	<i>n</i> -фтор-фенил C ₂₁ 167,13; C _{19,23} 131,92; C _{20,22} 116,13;
2.36	50,28; 49,38	163,27	23,89; 27,87	163,27	C ₇ 58,61; C ₈ 131,02; C _{9,13} 131,91; C _{10,12} 131,91; C ₁₁ 129,33	163,74;	<i>m</i> -фтор-фенил C ₁₉ 126,15; C ₂₀ 130,03; C ₂₁ 121,24; C ₂₃ 116,35;
2.37	50,23; 49,27	162,71	24,02; 27,77	161,19	C ₇ 62,55; C ₈ 136,31; C _{9,13} 130,00; C _{10,12} 129,34;	163,12;	<i>o</i> -фтор-фенил C ₁₈ 117,20; C ₂₀ 117,52; C ₂₁ 132,43;
2.38	50,11; 49,07	163,86	23,95; 27,71	158,94	C ₇ 62,55; C ₈ 130,25; C _{9,13} 131,88; C _{10,12} 129,31;	161,54	2,6-дифтор фенил C _{19,23} 161,54; 159,01

20 - кестенің жалғасы

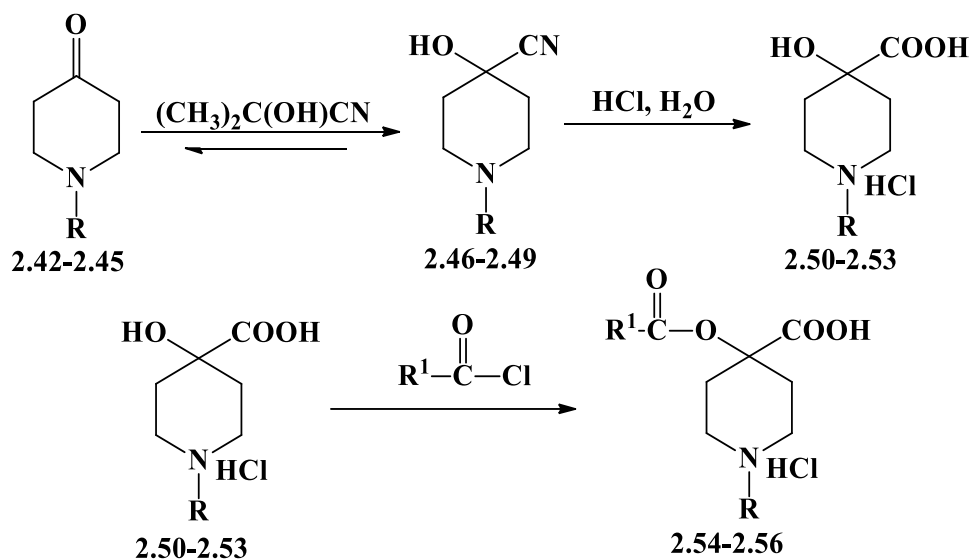
1	2	3	4	5	6	7	8
					C ₁₁ 130,01		C ₁₈ 109,12; C _{20,22} 113,26; C ₂₁ 135,34;
2.39	48,95; 50,55	163,44	23,91; 27,87	162,34	C ₇ 58,72; C _{9,13} 130,81; C _{10,12} 129,36; C ₁₁ 130,09	C _{19,23} 131,91	4-трифторметил C ₁₈ 133,86; C _{19,23} 131,91; C _{20,22} 126,43; C ₂₁ 133,54; C ₂₄ 122,78; 125,49
2.40	50,32; 49,34	164,25	24,03; 27,94	162,76	C ₇ 58,65; C ₈ 134,29; C _{9,13} 131,93; C _{10,12} 129,33; C ₁₁ 125,75	—	нафтил C _{18,20} 130,02; C ₁₉ 130,30; C ₂₁ 130,95; C ₂₂ 125,30; C ₂₃ 127,14; C ₂₄ 125,50; C ₂₅ 130,51; C ₂₆ 128,71; C ₂₇ 133,93;
2.41	50,41; 49,30	162,17	23,47; 27,74	173,54	C ₇ 58,73; C _{9,13} 131,85; C _{10,12} 129,38; C ₁₁ 130,12	—	адамантил C _{19,26,27} 38,71; C _{20,22,24} 27,74; C _{21,23,25} 36,27;

3.4.3 Циангидрин синтезі және олардың түрленуі

Циангидрин синтезі пиперидин молекуласына карбоксил тобын енгізудің ең қарапайым дайындық әдісі ретінде пиперидин циклінің азот атомында алкил және арилалкил радикалдары бар потенциалды биологиялық белсенді пиперидин карбон қышқылдарын алу үшін қолданылады. Сәйкес пиперидин-4-онның ацетон-циангидринмен әрекеттесуі арқылы 75,5-83,3% шығыммен кристалды циангидриндері [1-метил, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-кетопиперидиндер (2.42-2.45) алынды. Реакция бөлме температурасында еріткішсіз, аз мөлшерде (2-3 тамшы) су қосып жүргізілді. Әрі қарай аминқышқылдарын алу үшін олардың қышқылдық гидролизі [1-метил, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-гидрокси-4- карбоксипиперидиндер (2.50-2.53) түзілуімен жүргізілді. Цианогидриндердің гидролизі концентрлі тұз қышқылымен және бөлме температурасында жүргізілді.

Пиперидин карбон қышқылы молекуласында бірнеше реакция орталықтарының болуы жаңа туындыларды алуға мүмкіндік береді. Гидроксил тобының реактивтілігін зерттеу және ацил қалдығының табиғатының әсерін одан әрі нақтылау, атап айтқанда циклопропан фрагменті мен фторфенил фрагментін пиперидин құрылымдарына фармакологиялық қасиеттерге енгізу мақсатында гидрохлоридтердің гидроксил тобы бойынша циклопропанкарбон қышқылының (2.54, 2.55) күрделі эфирлері [1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-гидрокси-4-карбоксипиперидиндер (2.52, 2.53) синтезделді, ал 1-пропил-4-гидрокси-4-карбоксипиперидин (2.51) гидрохлоридінің

гидроксил тобы бойынша орто-фторбензой қышқылының күрделі эфир гидрохлориді (2.54) синтезделді [150-152].



$\text{R} = -\text{CH}_3$ (2.42, 2.46, 2.50); $-\text{C}_3\text{H}_7$ (2.43, 2.47, 2.51, 2.54);

$-\text{CH}_2-$ (benzene ring) (2.44, 2.48, 2.52, 2.55); $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (benzene ring) (2.45, 2.49, 2.53, 2.56);

$\text{R}^1 =$ (benzene ring with F at ortho position) (2,54); (cyclopropyl ring) (2.55, 2.56)

Синтезделген қосылыстардың даралығы мен құрылымы ИҚ, ЯМР ^{13}C спектроскопиясы және элементтік талдау деректерімен расталды, алынған мәндер 21, 22 кестелерде келтірілген.

Кесте 21 – Қосылыстардың (2.46-2.55) шығымы, R_f , микроанализ және ИҚ спектроскопия деректері

Қосылыс	Шығымы %	R_f	$T_{\text{балқу}} \text{ } ^\circ\text{C}$	ИҚ спектр ν, cm^{-1}		Брутто формуласы
				$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$	
1	2	3	4	5	6	7
2.46	45,16	0,65	109-111	2230,5	–	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
2.47	65,45	0,82	95-97	2802,2	–	$\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
2.48	81,14	0,83	87-89	2361,3	–	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$
2.49	84,07	0,84	82-84	2304,2	–	$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

21 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
2.50	79,74	–	170-172	–	1723,6 1468,6	$C_7H_{17}ClNO_3$
2.51	70,39	–	173-175	–	1741,8 1404,0	$C_9H_{21}ClNO_3$
2.52	67,52	–	май	–	1741,9 1401,6	$C_{13}H_{18}ClNO_3$
2.53	88,43	0,82	160-162	–	1734,3 1402,7	$C_{18}H_{20}NO_3Cl$
2.54	29,41	0,80	166-168	–	1722,5	$C_{16}H_{22}NO_4FCl$
2.55	59,60	0,80	208-210	–	1730,2 1421,8	$C_{17}H_{22}ClNO_4$
2.56	60,46	0,81	167-169	–	1735,4 1447,9	$C_{18}H_{24}ClNO_4$

Циангидриндердің ИҚ спектрлерінде (2.46-2.49) бастапқы пиперидин-4-он карбонил тобының сіңіру жолақтары жоқ және $3420-3468\text{ см}^{-1}$ аймағында нитрилді топтың ($2230-2802\text{ см}^{-1}$) және гидроксил тобының тән сіңіру жолақтары пайда болады. Оксиқышқылдардың ИҚ спектрлерінде (2.50-2.53) $1723-1741\text{ см}^{-1}$ аймағында карбоксил тобының карбонилдерін және $3374-3472\text{ см}^{-1}$ аймағында гидроксил тобын сіңірудің тән жолақтары бар. Алынған күрделі эфирлердің ИҚ-спектрлерінде (2.54-2.56) $1726-1735\text{ см}^{-1}$ облысында күрделі эфир карбонилдерінің және $1648-1662\text{ см}^{-1}$ облысында карбоксил (қышқыл) тобының карбонилдерінің, сондай-ақ $3400-3600\text{ см}^{-1}$ кезінде карбоксил гидроксилінің валенттік тербелістерінің қарқынды сіңіру жолақтары бар.

Протондардан толық ажыратылатын ЯМР ^{13}C спектрлері синтезделген заттардың болжамды көміртегі құрамына сәйкес келеді. Көміртегі атомдарына сигналдарды тағайындау ЯМР ^{13}C монорезонанс спектрлеріндегі мультиплеттердің пішініне сәйкес жүзеге асырылды. Циангидриндердің (2.46-2.49) ЯМР ^{13}C спектрлерінде пиперидин сақинасының төртінші көміртегі атомының $67,6-67,9$ м.д. аймағында синглеттік сигналдары, сондай-ақ $122,3-122,8$ м.д. аймағында нитрилді топтың көміртегі атомдарының синглеттік сигналдары бар. Оксиқышқылдардың (2.50-2.53) ЯМР ^{13}C спектрлерінде бастапқы циангидриндердің нитрилді тобының көміртегі атомының сигналдарының орнына $176,23-176,31$ м.д. аймағында карбоксил топтарының көміртегі атомдарының синглеттік сигналдары пайда болды. Оксиқышқылдардың (2.50-2.53) пиперидин сақинасының төртінші көміртегі атомының сигналдары $2,2$ м.д. бастапқы циангидриндердің (2.46-2.49) ұқсас сигналдарына қатысты өрісі әлсіз. (2.54 - 2.56) қосылыстарының ЯМР ^{13}C спектрлерінде карбоксил тобының көміртегі атомдарына сәйкес келетін $171,8-173,47$ м.д. облыста синглеттік сигналдар бар және $162,5-172,04$ м.д. облыста

күрделі эфир карбонил тобының көміртек атомдарының сигналдары бар (Кесте 22).

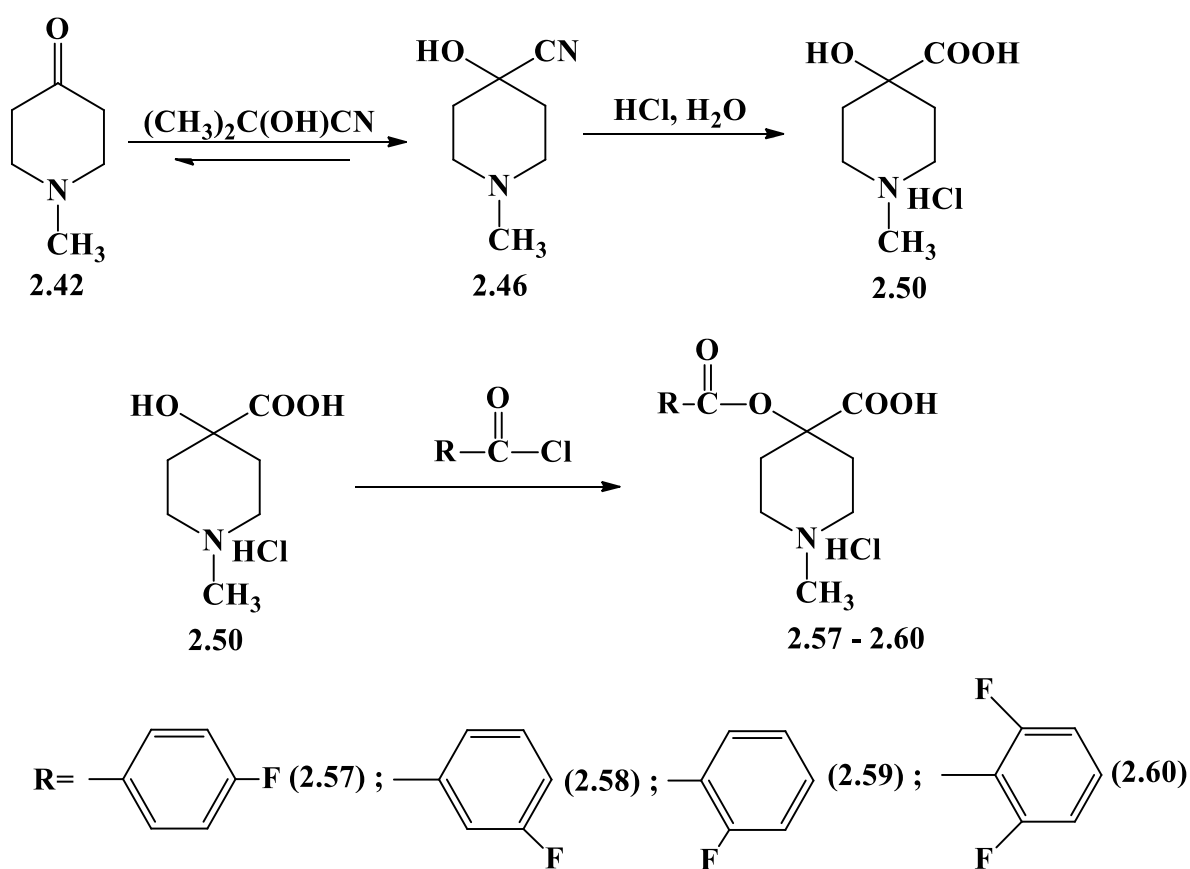
Кесте 22 – Қосылыстардың (2.50-2.56) ЯМР ^{13}C спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуларының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl_3), δ , м.д.					
	C-2, 6	C-3, 5	C-4	C=O	N-R	OCOR
2.50	49,27	31,41	68,43	176,31	N-метил C ₇ 45,70;	
2.51	49,11	33,79	76,39	176,24	N-пропил C ₇ 60,80; C ₈ 20,25; C ₉ 12,05;	
2.52	49,03	29,36	76,22	176,24	N-бензил C ₇ 58,97; C ₈ 130,97; C _{9,13} 128,89; C _{10,12} 131,48;	
2.53	47,69	31,38	68,92	176,28	N-фенилэтил C ₇ 56,98; C ₈ 29,84; C ₉ 137,80; C _{10,11,13,14} 129,15; C ₁₂ 127,26;	
2.54	47,49	29,20	76,82	171,82; 162,50;	N-пропил C ₇ 58,00; C ₈ 17,18; C ₉ 11,48;	o-фтор-фенил C ₁₅ 117,58; C ₁₇ 118,13; C ₁₉ 125,64; C ₂₀ 132,75; C ₁₈ 136,51; C ₁₆ 163,14
2.55	47,10	29,02	75,36	173,30 172,04	N-бензил C ₇ 58,97; C ₈ 131,73; C _{9,13} 128,89; C _{10,12} 131,48; C ₁₁ 129,44;	циклопропан C ₁₉ 13,32; C _{20,21} 9,09;
2.56	47,10	29,02	75,36	173,47, 169,93	N-фенилэтил C ₇ 56,98; C ₈ 29,91; C ₉ 137,79; C _{10,11,13,14} 129,14; C ₁₂ 127,25;	циклопропан C ₂₀ 13,17; C _{21,22} 9,14;

3.4.4 Пиперидинкарбон қышқылдары негізінде фторбензой күрделі эфирлерін синтездеу

Органикалық химияның дамуындағы қазіргі кезең органикалық синтездің мүмкіндіктерін ғана емес, сонымен бірге оның жалпы химияның да, ғылым мен тәжірибенің көптеген салаларының дамуы, атап айтқанда адамзатты дәрі-дәрмекпен қамтамасыз етудегі маңызын көрсетеді. Азацикландардың, соның ішінде пиперидин туындыларының жоғары физиологиялық белсенділігіне байланысты бұл зерттеулер қазіргі химия, биология және медицинаның өзекті мәселелерінің бірі мәртебесіне ие болды [153-155].

Пиперидиннің әртүрлі туындыларына негізделген құрамында карбоксил бар қосылыстардың синтезі және олардың химиялық және негізінен фармакологиялық қасиеттерін зерттеу жаңа препараттарды [156] іздеудің перспективалық бағыты болып табылады, өйткені пиперидин карбон қышқылдары аминқышқылдарының класына жатады, соңғылары белоктардың құрамдас бөліктері екені белгілі. Табиғатта әр түрлі химиялық сипаттағы ақуыз емес қосылыстардың молекулаларымен бос немесе химиялық байланысқан бірқатар аминқышқылдары кездеседі [157]. Мұндай аминқышқылдары осы ақуызды емес қосылыстармен бірге қан айналымы жүйесінде және дененің басқа тіндерінде, ерекшеленген өнімдерінің арасында, метаболизм процестерінің аралық қосылыстары, антибиотик компоненттері және бактериялардың ыдырау өнімдері ретінде кездеседі.



Циангидрин синтезі пиперидин молекуласына карбоксил тобын енгізудің ең қарапайым дайындық әдісі ретінде пиперидин циклінің азот атомында алкил радикалдары бар потенциалды биологиялық белсенді пиперидин карбон қышқылдарын алу үшін қолданылады. Пиперидин-4-онды ацетонциангидринмен әрекеттестіру арқылы 45% шығыммен сәйкесінше кристалды [1-метил-]-4-кетопиперидин циангидрин (2.46) алынды. Реакция бөлме температурасында еріткішсіз, аз мөлшерде (2-3 тамшы) су қосу арқылы жүргізілді. Әрі қарай амин қышқылын алу үшін 1-метил-4-гидрокси-4-карбокси-пиперидин (2.50) түзу арқылы оның қышқылдық гидролизі

жүргізілді. Циангидриннің гидролизі концентрлі тұз қышқылымен бөлме температурасында жүргізілді.

Пиперидин карбон қышқылы молекуласында бірнеше реакция орталықтарының болуы жаңа туындыларды алуға мүмкіндік береді. Гидроксил тобының реактивтілігін зерттеу және ацил қалдығының табиғатының әсерін одан әрі нақтылау, атап айтқанда фторфенил фрагменттерін пиперидин құрылымдарына фармакологиялық қасиеттерге енгізу мақсатында 1-метил-4-гидрокси-4-карбоксихидропиперидин (2.50) гидроксил тобы бойынша *para*-, *meta*-, *ortho*-фторбензой қышқылдарының және 2,6-дифторбензой қышқылы күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері (2.57-2.60) синтезделді.

Синтезделген фторбензоаттардың даралығы мен құрылымы ИҚ, ЯМР ^{13}C спектроскопиясы, элементтік талдау деректерімен расталады және алынған мәндер 23, 24 – кестелерде келтірілген.

Кесте 23 – Алынған қосылыстардың (2.46, 2.50, 2.57 - 2.60) шығымы және физика-химиялық сипаттамалары

Қосылыс	Шығымы %	R_f	$T_{\text{балку}}^{\circ\text{C}}$	ИҚ спектр ν, cm^{-1}			Брутто формуласы
				$\text{C}\equiv\text{N}$	$\text{C}=\text{O}$ күрд.эф	$\text{C}=\text{O}$ карбокс.	
2.46	45,16	0,65	109-111	2230,5	-	-	$\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$
2.50	79,74	-	170-172	-	-	1723,6	$\text{C}_7\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Cl}$
2.57	45,68	0,80	198-200	-	1722,5	1602,3	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{FCl}$
2.58	34,57	0,79	200-202	-	1730,6	1591,7	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{FCl}$
2.59	28,33	0,78	221-223	-	1722,5	1613,5	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{FCl}$
2.60	52,76	0,79	221-223	-	1730	1591	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{F}_2\text{Cl}$

Циангидриннің (2.46) ИҚ спектрінде бастапқы пиперидин-4-он карбонил тобының сіңіру жолағы жоқ және 3420cm^{-1} аймағында нитрилді топтың (2230cm^{-1}) және гидроксил тобының тән сіңіру жолақтары пайда болады. Оксиқышқылдың (2.50) ИҚ спектрінде 1723cm^{-1} аймағында карбоксил тобының карбонилін және 3374cm^{-1} аймағында гидроксил тобын сіңірудің тән жолағы бар. Алынған күрделі эфирлердің (2.57-2.60) ИҚ-спектрлерінде $1722-1730\text{cm}^{-1}$ облысында күрделі эфир карбонилдерінің және $1591-1613\text{cm}^{-1}$ облысында карбоксил (қышқыл) тобының карбонилдерінің, сондай-ақ $3400-3600\text{cm}^{-1}$ кезінде карбоксил гидроксилінің валенттік тербелістерінің қарқынды сіңіру жолақтары бар.

Кесте 24 – Қосылыстардың (2.50, 2.57-2.60) ЯМР ^{13}C спектрлеріндегі көміртек атомдарының химиялық ығысуының мәндері

Қосылыс	Химиялық ығысу (CDCl_3), δ , м.д.					
	C-2, 6	C-3, 5	C-4	C=O	N-R	OCOR
1	2	3	4	5	6	7
2.50	49,27	31,41	68,43	176,31	N-метил C_7 45,70;	-
2.57	49,05	29,37	75,86	171,83; 163,45	N-метил C_7 42,56;	<i>n</i> -фтор-фенил $\text{C}_{15,17}$ 117,40; C_{13} 126,04; $\text{C}_{14,18}$ 133,86; C_{16} 163,12;171,52
2.58	49,02	29,34	76,21	171,86; 163,95	N-метил C_7 42,62;	<i>m</i> -фтор-фенил C_{14} 116,02; C_{16} 116,98; C_{18} 121,50; C_{17} 126,49; C_{13} 131,59; C_{15} 160,09;164,05
2.59	49,11	29,36	76,22	171,80; 162,50	N-метил C_7 40,34;	<i>o</i> -фтор-фенил C_{13} 117,42; C_{15} 118,02; C_{16} 134,62; C_{17} 124,69; C_{18} 132,44; C_{14} 160,59;162,50
2.60	49,11	29,36	76,22	171,80; 162,51;	N-метил C_7 42,87	<i>2,6-дифтор</i> -фенил C_{13} 117,79; C_{15} 117,57; C_{17} 125,28; C_{16} 136,42; C_{14} 159,01; C_{18} 161,54

Протондардан толық ажыратылған ЯМР ^{13}C спектрлері синтезделген заттардың болжамды көміртегі құрамына сәйкес келеді. Көміртек атомдарына сигналдарды тағайындау ЯМР ^{13}C монорезонансты спектрлеріндегі мультиплеттердің пішініне сәйкес жүзеге асырылды.

Циангидрин (2.46) ЯМР ^{13}C спектрінде 67,6 м.д. аймағындағы пиперидин сақинасының төртінші көміртегі атомының синглеттік сигналдары, сондай-ақ 122,3 м.д. аймағындағы нитрилді топтың көміртегі атомының синглеттік сигналы бар. Оксиқышқылдың (2.50) ЯМР ^{13}C спектрінде бастапқы циангидриннің нитрилді тобының көміртегі атомының сигналының орнына 176,24 м.д. аймағында карбоксил тобының көміртегі атомының синглеттік сигналы пайда болды. *n-,m-,o*-фторбензой күрделі эфирлерінің (2.57-2.59) және 2,6-дифторбензой эфирінің (2.60) ЯМР ^{13}C спектрлерінде карбоксил тобының көміртек атомдарына сәйкес келетін 171,80-171,86 м.д. облысында синглеттік сигналдар бар және 162,50-163,95 м.д. облысында күрделі эфир карбонил тобының көміртек атомдарының сигналдары байқалады, фтор атомының ядросына жақын орналасқан ароматты циклдердің $\text{C}_{14}, \text{C}_{15}, \text{C}_{16}$ көміртек атомдарында спектрлік сигналдар дублеттерге бөлінеді.

3.5 Биологиялық зерттеулердің нәтижелері және оларды талқылау

3.5.1 Қосылыстардың биологиялық қасиетін GLP стандарты бойынша анықтау: MDCK жасуша желісінде *in vitro* зерттелетін препараттардың цитоуыттылығын анықтау

Қосылыстардың биологиялық қасиеттері "Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы" шаруашылық жүргізу құқығындағы республикалық мемлекеттік кәсіпорнында «Инфекцияға қарсы белсенділікке ие отандық инновациялық оригинал фармацевтикалық субстанцияларды (лигандты) жасау» деп аталатын ҚР Білім және Ғылым Министрлігінің гранттық жобасын орындау барысында анықталды.

«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми орталығы» АҚ – Еуразиялық экономикалық одақтағында (ЕЭО) GLP, GMP және GCP халықаралық стандарттар бойынша инновациялық дәрілік заттардың әзірлеулері, ғылыми зерттеулері және өндіруімен айналысатын жалғыз ұйым.

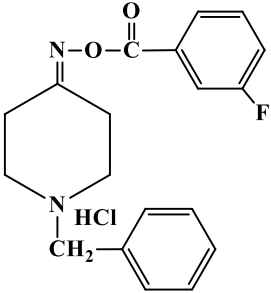
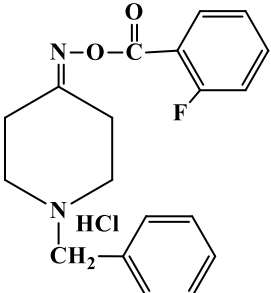
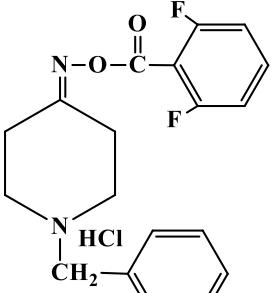
Сынаққа жалпы саны 15 қосылыс берілді, олардың құрылысы, инфекцияға қарсы орталықта зерттелген шифрлары және нөмірі келесі 25-ші кестеде көрсетілген.

«Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы» АҚ-да АІР-15-АІР-29 шифры бойынша 15 жаңа гетероорганикалық туындылар микробқа қарсы (микробқа қарсы және фунгицидтік) белсенділігі бойынша зерттелді, зерттелетін гетероорганикалық туындылардың салыстырмалы препараттармен бірлескен (синергетикалық) микробқа қарсы әсерін *in vitro* тәжірибелерінде зерттеу жүргізілді.

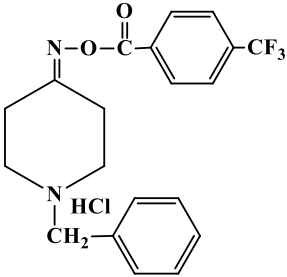
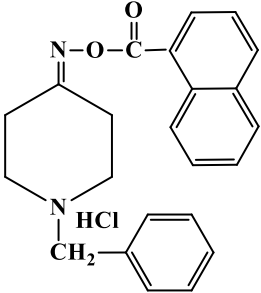
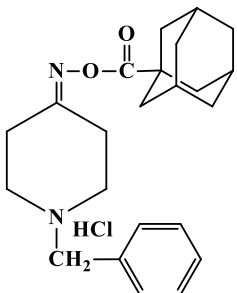
Кесте 25 – Зерттеу нысандары

№	Құрылымдық формуласы мен атауы	Шифр, №
1	2	3
1	<p>$C_{19}H_{20}ClFN_2O_2$ <i>1-бензил-4-(п-фторбензоилоксиимино) пиперидин гидрохлориді</i></p>	АІР-15, 2.35

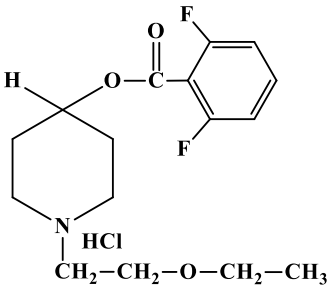
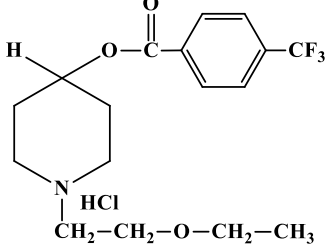
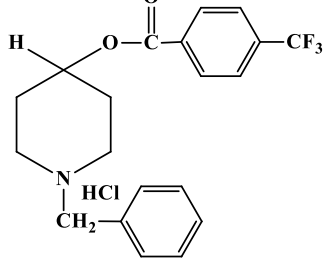
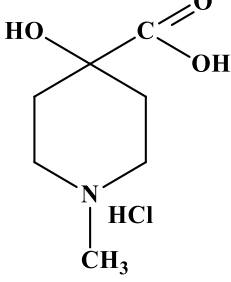
25 – кестенің жалғасы

1	2	3
2	 <p style="text-align: center;"> $C_{19}H_{20}ClFN_2O_2$ <i>1-бензил-4-(m-фторбензилоксиимино) пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-16, 2.36
3	 <p style="text-align: center;"> $C_{19}H_{20}ClFN_2O_2$ <i>1-бензил-4-(o-фторбензоилоксиимино) пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-17, 2.37
4	 <p style="text-align: center;"> $C_{19}H_{19}ClF_2N_2O_2$ <i>1-бензил-4-(2,6-дифторбензилоксиимино) пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-18, 2.38

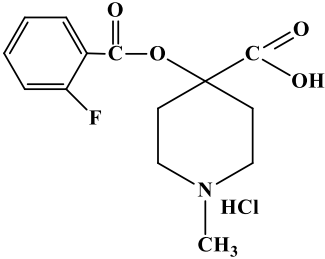
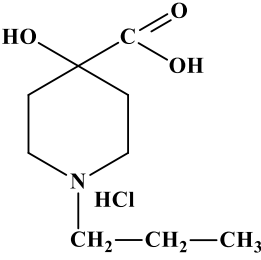
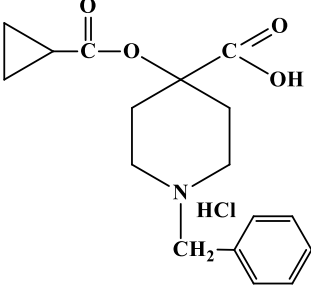
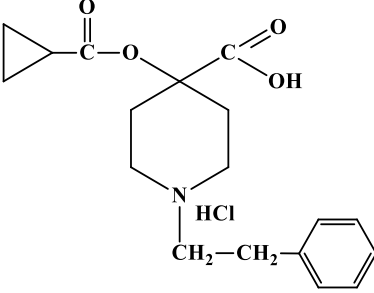
25 – кестенің жалғасы

1	2	3
5	 <p style="text-align: center;"> $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ <i>1-бензил-4-(п-трифторметилбензоилокси-имино)пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-19, 2.39
6	 <p style="text-align: center;"> $C_{23}H_{23}ClN_2O_2$ <i>1-бензил-4-(нафтилоксиимино)пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-20, 2.40
7	 <p style="text-align: center;"> $C_{23}H_{31}ClN_2O_2$ <i>1-бензил-4-(адамантанкарбонилоксиимино) пиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-21, 2.41

25 – кестенің жалғасы

1	2	3
8	 <p style="text-align: center;"> $C_{16}H_{22}ClF_2NO_3$ <i>1-(2-этоксипиперидин)-4-(2,6-дифтор)бензоилоксипиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-22, 2.30
9	 <p style="text-align: center;"> $C_{17}H_{23}ClF_3NO_3$ <i>1-(2-этоксипиперидин)-4-(п-трифторметил)бензоилоксипиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-23, 2.31
10	 <p style="text-align: center;"> $C_{20}H_{21}ClF_3NO_2$ <i>1-бензил-4-(п-трифторметил)бензоилоксипиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-24, 2.32
11	 <p style="text-align: center;"> $C_7H_{14}ClNO_3$ <i>1-метил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-25, 2.50

25 – кестенің жалғасы

1	2	3
12	 <p style="text-align: center;"> $C_{14}H_{17}ClFNO_4$ <i>1-метил-4-(о-фторбензоилокси)пиперидин-4-карбонқышқылы гидрохлориді</i> </p>	AIP-26, 2.54
13	 <p style="text-align: center;"> $C_9H_{18}ClNO_3$ <i>1-пропил-4-карбокси-4-оксипиперидин гидрохлориді</i> </p>	AIP-27, 2.51
14	 <p style="text-align: center;"> $C_{17}H_{22}ClNO_4$ <i>1-бензил-4-циклопропанкарбонил- оксипиперидин-4-карбонқышқылы гидрохлориді</i> </p>	AIP-28, 2.55
15	 <p style="text-align: center;"> $C_{18}H_{24}ClNO_4$ <i>1-(2-фенилэтил)-4-циклопропанкарбонил-оксипиперидин-4-карбонқышқылы гидрохлориді</i> </p>	AIP-29, 2.56

Дәрілік заттардың қауіпсіздігі әзірленген препараттардың қасиеттерін зерттеуде өте маңызды. Уытты қасиеттері жоқ максималды концентрацияларды анықтау үшін он бес гетероорганикалық туындылардың (AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-18, AIP-19, AIP-20, AIP-21, AIP-22, AIP-23, AIP-24, AIP-25, AIP-26, AIP-27, AIP-28, AIP-29) және анықтамалық заттары Римантадин мен Тамифлюдің цитотоксикалық әсерін зерттеу жүргізілді.

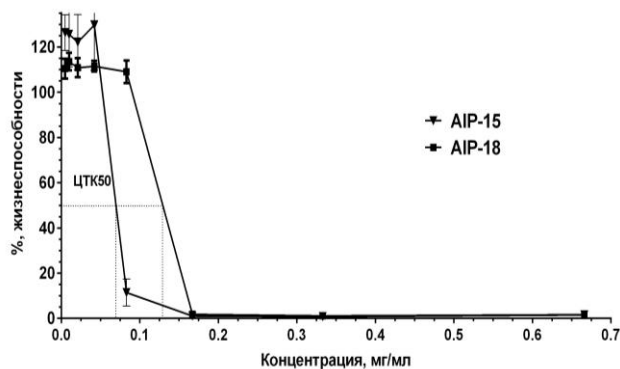
Зерттелетін заттардың цитотоксикалық әсерінің нәтижелері кесте 26 – да және 1–11 – суреттерде келтірілген.

Кесте 26 – MDCK жасуша культурасының моделіндегі зерттелетін заттардың цитотоксикалық әсерін бағалау

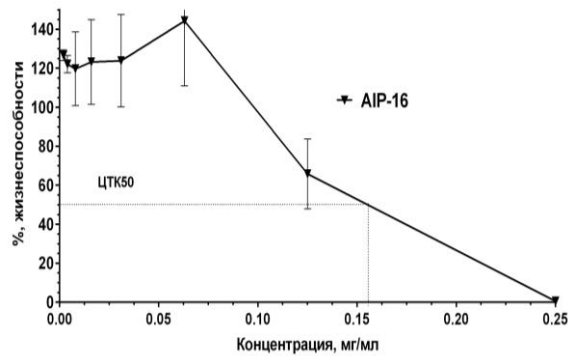
Зерттелетін заттың атауы	ЦТК ₅₀ мәні, мг/мл
AIP-15	0,07
AIP-16	0,16
AIP-17	4,00
AIP-18	0,13
AIP-19	0,20
AIP-20	0,012
AIP-21	0,013
AIP-22	1,25
AIP-23	0,19
AIP-24	0,07
AIP-25	7,80
AIP-26	12,00
AIP-27	9,50
AIP-28	3,70
AIP-29	0,16
Римантадин	0,16
Тамифлю	0,66

Вирустар өсіру жағдайларына өте сезімтал болғандықтан, уыттылықты бағалау үшін тұмау вирусының үлгісінде зерттеу жүргізу үшін арнайы бейімделген моноқабатты трансплантацияланатын жасуша культурасы – MDCK пайдаланылды.

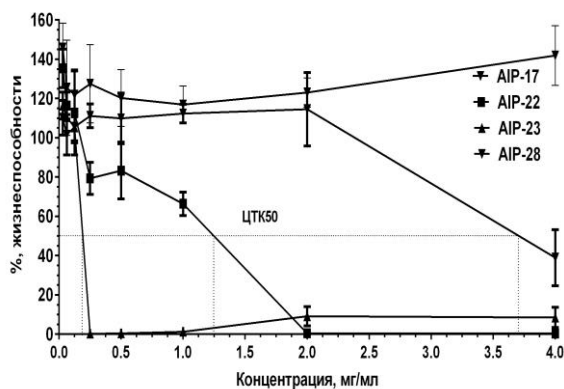
Зерттелетін препараттардың уытты әсерін сандық бағалау МТТ сынағы арқылы жүргізілді. Деректерді есепке алу қосылыстардың әсерінен 72 сағаттан кейін жүргізілді. Алынған мәліметтер негізінде ЦТК₅₀ мәндері есептеледі.



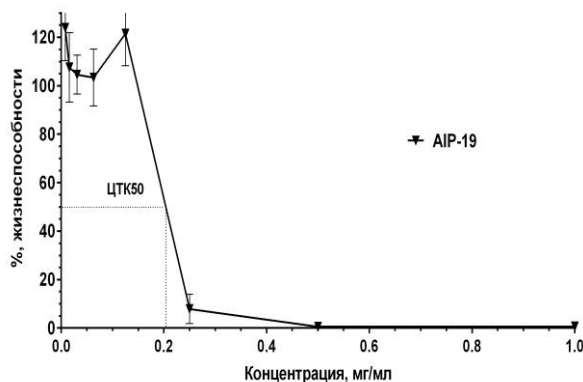
Сурет 1 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-15, AIP-18 гетероорганикалық туындыларының цитотоксикалық әсері



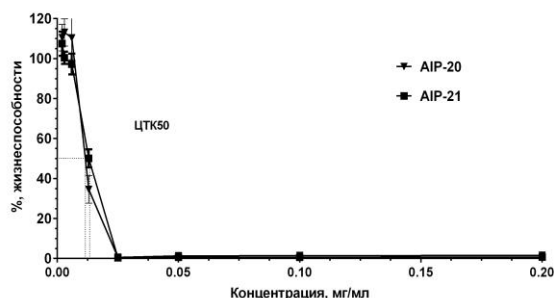
Сурет 2 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-16 гетероорганикалық туындысының цитотоксикалық әсері



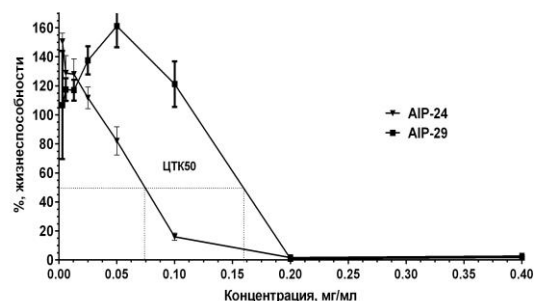
Сурет 3 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-17, AIP-22, AIP-23, AIP-28 гетероорганикалық туындыларының цитотоксикалық әсері



Сурет 4 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-19 гетероорганикалық туындысының цитотоксикалық әсері



Сурет 5 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-20, AIP-21 гетероорганикалық туындыларының цитотоксикалық әсері



Сурет 6 - MDCK жасуша культурасындағы AIP-24, AIP-29 гетероорганикалық туындыларының цитотоксикалық әсері

3.5.2 Зерттелетін заттардың вирусқа қарсы белсенділігін *in vitro* тәжірибелерде зерттеу

Әрі қарайғы эксперименттерде А/Н1N1 тұмауы вирусының моделінде зерттелетін заттардың вирусқа қарсы қасиеттерін бағалау жүргізілді. Римантадин мен Тамифлюдің анықтамалық заттары клиникалық тәжірибеде негізінен терапевтік орта ретінде қолданылатындығына байланысты гетероорганикалық туындылардың вирусқа қарсы белсенділігі препаратты енгізудің терапевтік схемасы [158-160] бойынша зерттелді.

Зерттелетін заттардың антивирустық белсенділігін зерттеу үшін MDCK жасуша культурасы тұмау вирусын 100 ИД/0,2 мл дозада А/Swine/Iowa/30 (H1N1) штаммымен жұқтырды, содан кейін заттар берілген концентрацияда енгізілді. Белсенділікті бағалау үшін 1/2 ЦТК₅₀ мәнінен бастап екі рет сұйылту еселігі бар зерттелетін заттардың алты концентрациясы пайдаланылды. Зерттелетін заттардың антивирустық белсенділігінің нәтижелерін есепке алу 72 сағаттан кейін жүргізілді. Тұмау вирусына қатысты заттардың терапевтік белсенділігі гемагглютинация реакциясындағы қалдық вирустың инфекциялық титрінің өзгеруімен анықталды. Зерттелетін АІР-21, АІР-23 және АІР-28 заттар үшін Римантадин коммерциялық препаратқа қатысты антивирустық әсерді салыстырмалы бағалау жүргізілді (Кесте 27).

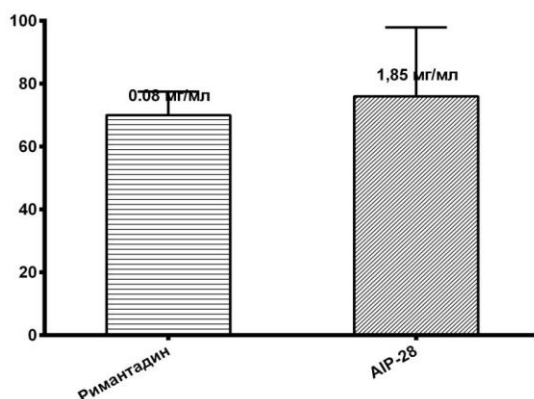
Кесте 27 – А/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмау вирусының үлгісіндегі зерттелетін АІР-21, АІР-23 және АІР-28 заттардың терапевтік белсенділігін бағалау нәтижелері

Зерттелетін заттың атауы	Концентрация, мг/мл	Титр log ₂ ± StD	ПК үшін Титр, log ₂ ± StD
1	2	3	4
АІР-21	0,0065	5,0±0	5,0±0
	0,0033	5,0±0	
	0,0016	5,0±0	
	0,0008	5,0±0	
	0,0004	5,0±0	
	0,0002	5,0±0	
АІР-23	0,095	5,0±0	5,0±0
	0,048	5,0±0	
	0,024	5,0±0	
	0,012	5,0±0	
	0,006	5,0±0	
	0,003	5,0±0	
АІР-28	1,850	3,8±1,1	5,0±0
	0,925	4,4±0,6	
	0,463	5,0±0	
	0,231	5,0±0	
	0,116	5,0±0	
	0,058	5,0±0	

1	2	3	4
Римантадин	0,080	4,2±0,4	6,0±0
	0,040	4,2±0,4	
	0,020	4,2±0,4	
	0,010	4,2±0,4	
	0,005	4,2±0,4	
	0,003	4,2±0,4	

Жүргізілген тәжірибелер барысында АІР-28 қосылысы вирустың 100 инфекциялық дозасының репликациясын бақылау тобымен салыстырғанда тек зерттелген ең жоғары концентрация – 1,85 мг/мл кезінде $1,2 \log_2$ -ге басатыны көрсетілді. Қалған зерттелетін концентрацияларда АІР-28 қосылысы А/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмауы вирусына қатысты статистикалық сенімді терапевтік белсенділікті МДСК жасуша культурасында көрсетпеді.

Зерттелетін концентрациядағы гетерорганикалық туындылар (АІР-21 және АІР-23) А/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмауы вирусына қатысты терапевтік белсенділікке ие болмады. Гемагглютинация реакциясындағы вирустың титрі оң бақылаумен салыстырғанда өзгеріссіз және бірдей болды. Сонымен қатар, барлық зерттелетін концентрациядағы коммерциялық Римантадин препараты $1,8 \log_2$ -де тұмау вирусының 100 жұқпалы дозасының көбеюін басуды көрсетті.



Сурет 12 - Римантадин мен АІР-28 гетерорганикалық қосылысының салыстырмалы терапевтік белсенділігі

Ескерту: Ординаттар осі бойынша ЦТК₅₀ ½ ең жоғары зерттелетін концентрацияда зерттелетін қосылыстармен өзара әрекеттескеннен кейін А/Н1N1 тұмауы вирусының өмір сүру деңгейі көрсетеді.

А тұмауы вирусына қатысты АІР гетерорганикалық қосылыстарының вирусқа қарсы белсенділігі бойынша алынған деректерді талдай отырып, Римантадинмен салыстыру препаратымен салыстырғанда А/Н1N1 тұмауы вирусына қатысты заттардың тиімділік дәрежесі туралы қорытынды жасауға болады (Сурет 12).

12 – суретте келтірілген мәліметтерден АІР-28 гетероорганикалық қосылысының вирусқа қарсы белсенділігін ЦТК₅₀ ½ сәйкес концентрациясындағы Римантадинді салыстыру препаратының белсенділігімен салыстыруға болатындығын көруге болады.

Зерттелетін заттардың әсерін салыстырмалы бағалау АІР-15, АІР-16, АІР-17, АІР-18, АІР-19, АІР-20, АІР-22, АІР-24, АІР-25, АІР-26, АІР-27 және АІР-29 Тамифлю коммерциялық препаратына қатысты жүргізілді (Кесте 28).

Кесте 28 – А/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмауы вирусы үлгісі бойынша зерттелетін заттардың терапевтік белсенділігін бағалау нәтижелері

Зерттелетін заттың атауы	Концентрация, мг/мл	Титр, log ₂ ± StD	ПК үшін Титр, log ₂ ± StD
1	2	3	4
АІР-15	0,0350	6,0±0	6,0±0
	0,0175	6,0±0	
	0,0088	6,0±0	
	0,0044	6,0±0	
	0,0022	6,0±0	
	0,0011	6,0±0	
АІР-16	0,0800	6,0±0	6,0±0
	0,0400	6,0±0	
	0,0200	6,0±0	
	0,0100	6,0±0	
	0,0050	6,0±0	
	0,0025	6,0±0	
АІР-17	2,000	5,0±0	5,0±0
	1,000	5,0±0	
	0,500	5,0±0	
	0,250	5,0±0	
	0,125	5,0±0	
	0,063	5,0±0	
АІР-18	0,0650	4,0±0	6,0±0
	0,0325	4,0±0	
	0,0163	6,0±0	
	0,0081	6,0±0	
	0,0041	6,0±0	
	0,0020	6,0±0	
АІР-19	0,1000	6,0±0	6,0±0
	0,0500	6,0±0	
	0,0250	6,0±0	
	0,0125	6,0±0	
	0,0063	6,0±0	
	0,0031	6,0±0	
АІР-20	0,0060	6,0±0	6,0±0
	0,0030	6,0±0	
	0,0015	6,0±0	
	0,0008	6,0±0	
	0,0004	6,0±0	
	0,0002	6,0±0	

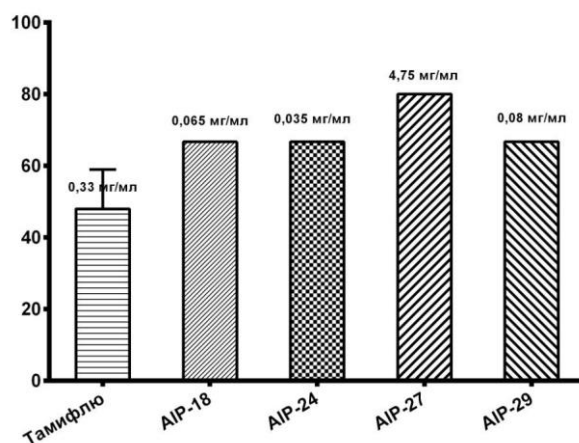
28 – кестенің жалғасы

1	2	3	4
AIP-22	0,625	5,0±0	5,0±0
	0,313	5,0±0	
	0,156	5,0±0	
	0,078	5,0±0	
	0,039	5,0±0	
	0,020	5,0±0	
AIP-24	0,0350	4,0±0	6,0±0
	0,0175	5,0±0	
	0,0088	5,0±0	
	0,0044	6,0±0	
	0,0022	6,0±0	
	0,0011	6,0±0	
AIP-25	3,90	5,0±0	5,0±0
	1,95	5,0±0	
	0,98	5,0±0	
	0,49	5,0±0	
	0,24	5,0±0	
	0,12	5,0±0	
AIP-26	6,00	5,0±0	5,0±0
	3,00	5,0±0	
	1,50	5,0±0	
	0,75	5,0±0	
	0,38	5,0±0	
	0,19	5,0±0	
AIP-27	4,75	4,0±0	5,0±0
	2,38	4,4±0,6	
	1,19	5,0±0	
	0,59	5,0±0	
	0,30	5,0±0	
	0,15	5,0±0	
AIP-29	0,0800	4,0±0	6,0±0
	0,0400	4,8±0,5	
	0,0200	6,0±0	
	0,0100	6,0±0	
	0,0050	6,0±0	
	0,0025	6,0±0	
Тамифлю	0,33	2,4±0,5	5,0±0
	0,17	2,4±0,5	
	0,08	3,0±0	
	0,04	3,0±0	
	0,02	4,0±0	
	0,01	4,0±0	

Жүргізілген эксперименттер көрсеткендей, AIP-18 қосылысы 0,065 және 0,0325 мг/мл концентрациядағы бақылау тобымен салыстырғанда 2,0 \log_2 -де вирустың 100 жұқпалы дозасының репликациясын тежейді. 0,035 мг / мл концентрациядағы AIP-24 қосылысы 2,0 \log_2 -де A/H1N1 тұмауы вирусының 100 жұқпалы дозасын, ал 1,0 \log_2 -де 0,0175 және 0,0088 мг/мл концентрациясында басады. AIP-27 қосылысы 4,75 мг/мл максималды

концентрацияда $1,0 \log_2$ -де вирустың 100 жұқпалы дозасын басуға қабілетті. AIP-29 қосылысы 0,08 мг/мл және 0,04 мг/мл концентрациясында айқын белсенділікке ие болды, сәйкесінше $2,0 \log_2$ және $1,2 \log_2$ вирустық белсенділікті тежеді.

Зерттелетін концентрациядағы қалған гетероорганикалық туындылар (AIP-15, AIP-16, AIP-17, AIP-19, AIP-20, AIP-22, AIP-25 және AIP-26) A/Swine/Iowa/30 (H1N1) тұмауы вирусына қатысты терапевтік әсерін көрсетпеді. Гемагглютинация реакциясындағы вирустың титрі оң бақылаумен салыстырғанда өзгеріссіз қалды. Сонымен қатар 0,33 және 0,17 мг/мл концентрациядағы коммерциялық Тамифлю препараты $2,6 \log_2$ -де тұмау вирусының 100 жұқпалы дозасының көбеюін басуды көрсетті. 0,08 және 0,04 мг/мл концентрациясында тұмау вирусының 100 инфекциялық дозасының $2,0 \log_2$ -ге басылуы байқалады. Тамифлю препаратының соңғы зерттелген екі концентрациясында (0,02 мг / мл және 0,01 мг/мл) $1,0 \log_2$ -ге 100 инфекциялық дозаның көбеюінің төмендеуі байқалады.



Сурет 13 - Тамифлю және гетероорганикалық қосылыстардың AIP-18, AIP-24, AIP-27, AIP-29 салыстырмалы терапевтік белсенділігі

Ескерту: Ординат осі зерттелетін қосылыстармен әрекеттескеннен кейін A/H1N1 тұмауы вирусының ЦТК₅₀ $\frac{1}{2}$ максималды зерттелетін концентрациясында өмір сүруін көрсетеді.

A тұмауы вирусына қатысты AIP-18, AIP-24, AIP-27 және AIP-29 гетероорганикалық қосылыстарының вирусқа қарсы белсенділігі бойынша алынған деректерді талдай отырып, Тамифлю коммерциялық препаратымен салыстырғанда A/H1N1 тұмауы вирусына қатысты заттардың тиімділік дәрежесі туралы қорытынды жасауға болады (Сурет 13).

Сурет 13 – те келтірілген мәліметтерден AIP-18, AIP-24, AIP-27 және AIP-29 гетероорганикалық қосылыстардың вирусқа қарсы белсенділігі ЦТК₅₀ мәніне сәйкес $\frac{1}{2}$ концентрациясындағы Тамифлю салыстыру препаратының терапевтік белсенділігінен біршама төмен екенін көруге болады.

АІР-18, АІР-24 және АІР-29 қосылыстары зерттелген ең жоғары концентрацияда (ЦТК₅₀ 1/2) А/Н1N1 тұмау вирусына қарсы ұқсас вирусқа қарсы белсенділікке ие. АІР-27 қосылысы Тамифлю салыстыру препаратымен салыстырғанда А/Н1N1 тұмауы вирусына қарсы вирусқа қарсы белсенділікті көрсетті.

3.5.3 Зерттелетін гетероорганикалық туындылардың микробқа қарсы белсенділігін *in vitro* тәжірибелерінде зерттеу

АІР-15-АІР-29 шифрындағы 15 қосылыстар микробқа қарсы белсенділік үшін *in vitro* тәжірибесінде зерттелді.

Жаңа гетероорганикалық туындылардың микробқа қарсы тиімділігін бағалау үшін микробқа қарсы/фунгицидтік белсенділікті зерттеу бойынша зерттеулер жүргізілді. Зерттеу нысаны ретінде мұражайдың сынақ штамдары пайдаланылды. Нысандарды таңдауда *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Escherichia coli* АТСС 8739 және *Candida albicans* АТСС 10231, және төзімді *Escherichia coli* АТСС ВАА-196, *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 грамм-оң және грамм-теріс микроорганизмдерді, сондай-ақ сезімтал саңырауқұлақтарды қолдану болды.

Staphylococcus aureus АТСС 6538-Р, *Escherichia coli* АТСС 8739 және *Candida albicans* АТСС 10231 сезімтал микроорганизмдерге қатысты 33 бактерияға қарсы және фунгицидтік белсенділігін зерттеу нәтижелері 29 – 37 кестелерінде келтірілген. 29 – 31 кестелерде тұзды ерітінділерінде жақсы еритін АІР-17, АІР-22, АІР-23, АІР-25, АІР-26, АІР-27, АІР-28 мәліметтері келтірілген.

29 - кестеде *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р қарсы зерттелетін затқа 7 үлгіні сынау нәтижелері берілген. АІР-17 және АІР-23 үлгілері ең төменгі бактерицидтік концентрациясы тиісінше 250 мкг/мл және 1000 мкг/мл болған *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р мұражайлық сезімтал сынақ штаммына қатысты ең жоғары микробқа қарсы белсенділікті көрсетті. АІР-25, АІР-26, АІР-27, АІР-28 2000 мкг/мл концентрациясында стафилококкқа қарсы бактериостатикалық әсерге ие (бактериялардың көбеюін тежейді). Салыстыру заттары- 31 мкг/мл және 500 мкг/мл концентрациясында берілген сынақ штаммына сәйкесінше амоксициллин мен гентамицин антибиотиктері тиімді. АІР-22 стафилококкқа қатысты микробқа қарсы белсенділіктің жоқтығын көрсетті.

Кесте 29 – *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р қарсы зерттелетін заттың ең төменгі бактерицидтік концентрациясы

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Staphylococcus aureus</i> АТСС 6538-Р								
	АІР-17	АІР-22	АІР-23	АІР-25	АІР-26	АІР-27	АІР-28	GEN	AMX
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2000	-	+	-	+	+	+	+	-	-

29 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1000	-	+	-	+	+	+	+	-	-
500	-	+	+	+	+	+	+	-	-
250	-	+	+	+	+	+	+	+	-
125	+*	+	+	+	+	+	+	+	-
63	+	+	+	+	+	+	+	+	-
31	+	+	+	+	+	+	+	+	-
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Ескерту: GEN – гентамицин; AMX – амоксициллин; «+» – наличие роста; «-» – өсудің болмауы; «*» – бактериостатикалық әрекет.

30 – кестеде келтірілген мәліметтерден AIP – 23, сондай - ақ салыстыру заты-гентамицин-500 мкг/мл концентрациясында *Escherichia coli* ATCC 8739 сынақ штаммының өсуі мен көбеюін тежейтінін көруге болады. AIP-17 және AIP-22 амоксициллинмен бірге 2000 мкг/мл концентрациясында *Escherichia coli* ATCC 8739-ға қарсы микробқа қарсы әсерге ие. AIP-25, AIP-26, AIP-27 және AIP-28 *Escherichia coli* ATCC 8739 үшін тиімді болмады.

Кесте 30 – *Escherichia coli* ATCC 8739 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрациясы

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739								
	AIP-17	AIP-22	AIP-23	AIP-25	AIP-26	AIP-27	AIP-28	GEN	AMX
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2000	-	-	-	+	+	+	+	-	-
1000	+	+	-	+	+	+	+	-	+
500	+	+	-	+	+	+	+	-	+
250	+	+	+	+	+	+	+	+	+
125	+	+	+	+	+	+	+	+	+
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+

30 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
0,25	+	+	+	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ескерту: GEN – гентамицин; AMX – амоксициллин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы.									

31 – кестеде зерттелетін затқа фунгицидтік белсенділігі туралы деректер келтірілген. Осылайша, *Candida* тұқымдасының ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарына қатысты ең үлкен белсенділікті AIP-17 көрсетті, ол үшін микоцид концентрациясы 500 мкг/мл құрады.

Кесте 31 – *Candida albicans* ATCC 10231 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрациясы

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Candida albicans</i> ATCC 10231							
	AIP-17	AIP-22	AIP-23	AIP-25	AIP-26	AIP-27	AIP-28	NS
2000	-	-	-	+	+	+	+	-
1000	-	-	-	+	+	+	+	-
500	-	+	+	+	+	+	+	-
250	+	+	+	+	+	+	+	-
125	+	+	+	+	+	+	+	-
63	+	+	+	+	+	+	+	-
31	+	+	+	+	+	+	+	-
16	+	+	+	+	+	+	+	-
8	+	+	+	+	+	+	+	+
4	+	+	+	+	+	+	+	+
2	+	+	+	+	+	+	+	+
1	+	+	+	+	+	+	+	+
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+
0,25	+	+	+	+	+	+	+	+
0,125	+	+	+	+	+	+	+	+
Ескерту: NS – нистатин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы.								

AIP-22 және AIP-23 1000 мкг/мл концентрацияда *Candida*-ға қарсы белсенді. AIP-25, AIP-26, AIP-27 және AIP-28 *Candida albicans* ATCC 10231 үшін фунгицидтік белсенділікке ие емес. Салыстыру препараты-нистатин-15,6 мкг/мл концентрациядағы осы сынақ штаммына қатысты тиімді.

AIP-15, AIP-16, AIP-18, AIP-19, AIP-24 және AIP-29 үшін 10% ДМСО ерітіндісі еріткіш ретінде пайдаланылды. 32 – 33 кестелерде микробқа қарсы және фунгицидтік белсенділіктің мәліметтері келтірілген.

32 – кестеде келтірілген мәліметтерден AIP-15 және AIP-16 125 мкг/мл концентрациясында *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р-ге қатысты микробқа қарсы белсенділікті айқын көрсеткені көрінеді. AIP-29 500 мкг/мл концентрациясында *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р қарсы микробқа

қарсы белсенділік көрсетті. Салыстыру препараттарында - гентамицин мен амоксициллиннің көбеюін тежеу *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р сәйкесінше 250 мкг/мл және 1 мкг/мл-ге тең концентрацияда тіркелген.

Кесте 32 – *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация мкг/мл	Тест-штамм <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-Р									ДМСО (еріткішті бақылау)	
	AIP-15	AIP-16	AIP-18	AIP-19	AIP-24	AIP-29	GEN	AMX	Эффекті	Кон-ция, %	
2000	-	-	+	+	+	-	-	-	+	5	
1000	-	-	+	+	+	-	-	-	+	2,5	
500	-	-	+	+	+	-	-	-	+	1,25	
250	-	-	+	+	+	+	-	-	+	0,63	
125	-	-	+	+	+	+	+	-	+	0,31	
63	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,16	
31	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,08	
16	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,04	
8	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,02	
4	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,01	
2	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,005	
1	+	+	+	+	+	+	+	-	+	0,0025	
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,00125	

Ескерту: GEN – гентамицин; AMX – амоксициллин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы; «*» – бактериостатикалық әрекет.

Кесте 33 – *E. coli* ATCC 8739 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация мкг/мл	Тест-штамм <i>Escherichia coli</i> ATCC 8739									ДМСО (еріткішті бақылау)	
	AIP-15	AIP-16	AIP-18	AIP-19	AIP-24	AIP-29	GEN	AMX	Эффекті	Кон-ция, %	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
2000	-	-	-	+	-	-	-	-	+	5	
1000	+	+	+	+	+	-	-	+	+	2,5	
500	+	+	+	+	+	+	-	+	+	1,25	
250	+	+	+	+	+	+	-	+	+	0,63	
125	+	+	+	+	+	+	-	+	+	0,31	
63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,16	
31	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,08	
16	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,04	
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,02	
4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,01	

33 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,005
1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,0025
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0,00125
Ескерту: GEN – гентамицин; AMX – амоксициллин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы.										

33 – кестеде келтірілген нәтижелерден AIP-15, AIP-16, AIP-18 және AIP-24 салыстыру препараты амоксициллин антибиотигі сияқты ішек таяқшалары 2000 мкг/мл концентрацияда белсенділік көрсететінін көруге болады. AIP-29 1000 мкг/мл концентрациядағы *Escherichia coli* ATCC 8739 штаммына қарсы тиімді. Гентамицин антибиотигі 125 мкг/мл концентрациясында берілген сынақ штаммының өсуі мен көбеюін тежейді.

34 – кестеде AIP-19 ДМСО-да ерітілген зерттелетін зат арасында *Candida albicans* мұражайлық сынама штаммына қатысты ең жоғары фунгицидтік белсенділікке ие екендігі көрсетілген, ол үшін фунгицидтің ең төменгі концентрациясының мәні 125 мкг/мл құрады. AIP-24 осы тест штаммына қатысты 250 мкг/мл концентрацияда фунгицидтік әсер етеді, ал AIP-15 сол концентрацияда фунгистатикалық әсер етеді. AIP-16 және AIP-18 сәйкесінше 500 мкг/мл және 1000 мкг/мл концентрациясында *Candida albicans* ATCC 10231-ге қарсы фунгицидтік белсенділікке ие, ал 2000 мкг/мл концентрациясында AIP-29 тек фунгистатикалық әсерге ие.

Кесте 34 – *Candida albicans* ATCC 10231 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Candida albicans</i> ATCC 10231								ДМСО (еріткішті бақылау)	
	AIP-15	AIP-16	AIP-18	AIP-19	AIP-24	AIP-29	NS	Эффектив.	Кон-ция, %	
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
2000	-	-	-	-	-	+	-	+	5	
1000	-	-	-	-	-	+	-	+	2,5	
500	-	-	+	-	-	+	-	+	1,25	
250	+	+	+	-	-	+	-	+	0,63	
125	+	+	+	-	+	+	-	+	0,31	
63	+	+	+	+	+	+	-	+	0,16	
31	+	+	+	+	+	+	-	+	0,08	
16	+	+	+	+	+	+	-	+	0,04	
8	+	+	+	+	+	+	+	+	0,02	
4	+	+	+	+	+	+	+	+	0,01	
2	+	+	+	+	+	+	+	+	0,005	
1	+	+	+	+	+	+	+	+	0,0025	
0,5	+	+	+	+	+	+	+	+	0,00125	
Ескерту: NS – нистатин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы; «*» – бактериостатикалық әрекет.										

35 – 37 кестелерінде 20% этанолда ерітілген АІР-20 және АІР-21 зерттелетін заттың тестілеу нәтижелері көрсетілген.

Кесте 35 – АІР-20 және АІР-21 *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация мкг/мл	Тест-штамм <i>Staphylococcus aureus</i> АТСС 6538-Р					
	АІР-20	АІР-21	GEN	АМХ	Этанол (еріткішті бақылау)	
					Эффективтілігі	Концентрация, %
2000	-	-	-	-	+	10
1000	+	-	-	-	+	5
500	+	-	+	-	+	2,5
250	+	+	+	-	+	1,25
125	+	+	+	-	+	0,63
63	+	+	+	-	+	0,31
31	+	+	+	-	+	0,16
16	+	+	+	+	+	0,08
8	+	+	+	+	+	0,04
4	+	+	+	+	+	0,02
2	+	+	+	+	+	0,01
1	+	+	+	+	+	0,005
0,5	+	+	+	+	+	0,0025

Ескерту: GEN – гентамицин; АМХ – амоксициллин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы; «*» – бактериостатикалық әрекет.

35 – кестеде келтірілген мәліметтерден *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р тест штаммына қатысты АІР-21 минималды бактерицидтік концентрациясының мәні 500 мкг/мл құрайды, бұл салыстыру заты - гентамицин антибиотигімен салыстырғанда 2 есе тиімді, ол үшін МБК мәні 1000 мкг/мл құрады. 1000 мкг/мл концентрациядағы АІР-20 үлгісі бактериостатикалық әсерге ие.

36 – кестеден *Escherichia coli* АТСС 8739-ға қатысты және АІР-21 - де және референттік зат антибиотикалық амоксициллиннің 2000 мкг/мл концентрациясында бірдей бактерицидтік белсенділігі бар екенін көруге болады. АІР-20 берілген тест штаммында белсенді емес, ал гентамицин 500 мкг/мл концентрациясында *Escherichia coli* АТСС 8739 өсуі мен көбеюін тежейді.

Кесте 36 – АІР-20 және АІР-21 *Escherichia coli* АТСС 8739 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация, мкг/мл	Тест-штамм <i>Escherichia coli</i> АТСС 8739					
	АІР-20	АІР-21	GEN	АМХ	Этанол (еріткішті бақылау)	
					Эффективтілігі	Концентрация, %
1	2	3	4	5	6	7
2000	+	-	-	-	+	10

36 – кестенің жалғасы

1	2	3	4	5	6	7
1000	+	+	-	+	+	5
500	+	+	-	+	+	2,5
250	+	+	+	+	+	1,25
125	+	+	+	+	+	0,63
62,5	+	+	+	+	+	0,31
31,25	+	+	+	+	+	0,16
15,6	+	+	+	+	+	0,08
7,8	+	+	+	+	+	0,04
3,9	+	+	+	+	+	0,02
2	+	+	+	+	+	0,01
1	+	+	+	+	+	0,005
0,5	+	+	+	+	+	0,0025

Ескерту: GEN – гентамицин; AMX – амоксициллин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы.

Кесте 37 – AIP-20 және AIP-21 *Candida albicans* ATCC 10231 зерттелетін затқа қатысты ең төменгі бактерицидтік концентрация

Концентрация мкг/мл	Тест-штамм <i>Candida albicans</i> ATCC 10231				
	AIP-20	AIP-21	NS	Этанол (еріткішті бақылау)	
				Эффективтілігі	Концентрация, %
2000	-	-	-	+	10
1000	-	-	-	+	5
500	-	-	-	+	2,5
250	-	-	-	+	1,25
125	-	+	-	+	0,63
63	+	+	-	+	0,31
31	+	+	-	+	0,16
16	+	+	-	+	0,08
8	+	+	+	+	0,04
4	+	+	+	+	0,02
2	+	+	+	+	0,01
1	+	+	+	+	0,005
0,5	+	+	+	+	0,0025

Ескерту: NS – нистатин; «+» – өсудің болуы; «-» – өсудің болмауы.

37 – кестеде AIP-20 және AIP-21 зерттеулерінің деректері келтірілген, AIP-20 ашытқы тәрізді *Candida albicans* ATCC 10231 саңырауқұлақтарына қатысты 125 мкг/мл концентрацияда фунгицидтік белсенділікке ие екендігі айқын анықталды, ал осы сынақ штаммына қатысты AIP-21 үлгісінің минималды фунгицидтік концентрациясының мәні 250 мкг/мл құрады. Антимикотик нистатин 16 мкг/мл концентрациядағы тест штаммына қарсы тиімді.

Мультирезистентті *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39-ға қатысты АІР-15 және АІР-16 зерттелді, өйткені олар 125 мкг/мл концентрациясында стафилококктың сезімтал мұражай сынақ штаммына қатысты белсенділік көрсетті. Мультирезистентті *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 үшін АІР-23 зерттелді, өйткені ол 500 мкг/мл концентрациядағы *Escherichia coli* сезімтал мұражай тест штаммына қатысты белсенділік көрсетті.

Кесте 38 – Мультирезистентті сынақ штамдарына қатысты зерттелетін зат және антибиотиктердің минималды бактерицидтік концентрациясы (БМК титрлеу)

Зерттелетін зат	МБК, мкг/мл	
	<i>Staphylococcus aureus</i> АТСС ВАА-39	<i>Escherichia coli</i> АТСС ВАА-196
АІР-15	31	СЖ
АІР-16	63	СЖ
АІР-23	СЖ	250
Гентамицин	500	250
Амоксициллин	16	2000

Ескерту: СЖ – Сыналған жоқ

38 – кестеде түсінікті болу үшін Мюллер-Хитон бульонында екі есе сериялық сұйылту әдісімен анықталған зерттелетін зат және антибиотиктік заттардың минималды бактерицидтік концентрациялары туралы жиынтық деректер келтірілген. Сәйкесінше 31 мкг/мл және 63 мкг/мл концентрациясында *Staphylococcus aureus* АТСС үшін ВАА-39 цидтік қасиеттерді АІР-15 және АІР-16 көрсетті. Салыстыру заты – гентамицин өзін нашар көрсетті, бактерицидтік концентрация гентамицин үшін 500 мкг/мл концентрациясында тіркелді. Амоксицилинде МБК тест штаммына қатысты 16 мкг/мл құрады.

Escherichia coli АТСС ВАА-196 үшін АІР-23 МБК мәні 250 мкг/мл болды, сонымен қатар салыстыру заты – гентамицин, ал амоксициллиннің тиімділігі 2000 мкг/мл болды.

3.5.4 *In vitro* тәжірибелерде салыстыру препараттарымен зерттелетін гетероорганикалық туындылардың микробқа қарсы бірлескен әсерін зерттеу

Жұмыстың келесі кезеңі бактерияға қарсы және антифунгальды препараттармен біріктірілген стафилококк, *Escherichia coli* және ашытқы тәрізді саңырауқұлақтарға қатысты бірлескен әрекетті зерттеу болды. Ол үшін *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 және *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 мультирезистентті тест штамдарына қатысты микробқа қарсы айқын қасиеттері бар АІР таңдалды.

Сонымен, микробқа қарсы белсенділікті зерттеу бойынша алынған мәліметтерге сүйене отырып, *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39 мультирезистентті штаммына қатысты бірлескен зерттеу үшін АІР-15 және АІР-16, *Escherichia coli* ATCC ВАА-196 мультирезистентті штаммына қатысты АІР-23, *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты АІР-19, АІР-20, АІР-21 және АІР-24 таңдалды.

Алынған бактерицидтік концентрация деректері зерттелетін зат пен субстанцияларды (гентамицин, амоксициллин, нистатин) бірлесіп зерттеу үшін алынды. Нәтижелер 39 – 48 кестелерінде келтірілген.

Кесте 39 – *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39 үшін гентамицинмен АІР-15 бірлескен сынағы

АІР-15, мкг/мл	63								
	31 МБК								
	16								
	8								
	4								
	2								
		8	16	31	63	125	250	500 МБК	1000
Гентамицин, мкг/мл									

39 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-15 пен гентамициннің бірлескен әсерімен АІР-15 – тің ең төменгі басым концентрациясы 8 мкг/мл, гентамицин-125 мкг/мл болды.

Бірлескен титрлеу кезінде гентамицин МБК 500 мкг/мл-ден 125 мкг/мл-ге дейін, ал АІР-15 МБК 31 мкг/мл-ден 8 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,5 болды, ол синергия ретінде түсіндіріледі ($ФИК \leq 0,5$):

$$ФИК_{инд} = 8/31 + 125/500 = 0,5$$

Кесте 40 – *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39-ға қатысты АІР-15 пен амоксициллин сынағы

АІР-15, мкг/мл	63								
	31 МБК								
	16								
	8								
	4								
	2								
		0,25	0,5	1	2	4	8	16 МБК	31
Амоксициллин, мкг/мл									

40 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-15 пен амоксициллиннің бірлескен әсерімен АІР-15 бактерицидтік концентрациясы 16 мкг/мл, амоксициллин – 8 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде амоксициллиннің МБК 16 мкг/мл-ден 8 мкг/мл - ге дейін, АІР-15 мәні 31 мкг/мл-ден 16 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

ФИК индексін есептеу:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 16/31 + 8/16 = 0,75$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,75 болды, бұл ішінара синергия ретінде түсіндіріледі (ФИК < 1, бірақ > 0,5).

Кесте 41 – *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 үшін АІР-16 мен гентамицин сынағы

АІР-16, мкг/мл	125								
	63 МБК								
	31								
	16								
	8								
	4								
		8	16	31	63	125	250	500 МБК	1000
Гентамицин, мкг/мл									

41 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-16 мен гентамициннің бірлескен әсерінен АІР-16 МБК 16 мкг/мл, гентамицин – 250 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде гентамициннің МБК 500 мкг/мл-ден 250 мкг/мл - ге дейін, ал АІР-16 63 мкг/мл-ден 16 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,75 болды, бұл ішінара синергия ретінде түсіндіріледі (ФИК < 1, бірақ > 0,5):

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 16/63 + 250/500 = 0,75$$

Кесте 42 – *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39-ға қатысты АІР-16 мен амоксициллин сынағы

АІР-16, мкг/мл	125								
	63 МБК								
	31								
	16								
	8								
	4								
		0,25	0,5	1	2	4	8	16 МБК	31
Амоксициллин, мкг/мл									

42 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-16 мен амоксициллиннің бірлескен әсерінен АІР-16 МБК 31 мкг/мл, амоксициллин – 8 мкг/мл құрайды.

Бірлескен титрлеу кезінде амоксициллиннің МБК 16 мкг/мл-ден 8 мкг/мл - ге дейін, ал АІР-16 63 мкг/мл-ден 31 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 31/63 + 8/16 = 1$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 1 болды, ол индифференттілік ретінде түсіндіріледі (ФИК > 1, бірақ < 4).

Кесте 43 – *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 үшін АІР-23 пен гентамицин сынағы

АІР-23, мкг/мл	250 МБК								
	125								
	63								
	31								
	16								
	8								
			4	8	16	31	63	125	250 МБК
Гентамицин, мкг/мл									

43 – кестеден көріп отырғанымыздай АІР-23 және гентамициннің бірлескен әсерінен АІР-23 МБК 250 мкг/мл, гентамицин – 125 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде гентамицин МБК 250 мкг/мл-ден 125 мкг/мл-ге дейін төмендеді, ал АІР-23 МБК өзгерген жоқ және 250 мкг/мл құрады.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 250/250 + 125/250 = 1,5$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 1,5 болды, бұл индифференттілік ретінде түсіндіріледі (ФИК > 1, бірақ < 4).

Кесте 44 – АІР-23 пен амоксицилинді *Escherichia coli* АТСС ВАА-196-ға қарсы сынау

АІР-23, мкг/мл	500								
	250 МБК								
	125								
	63								
	31								
	16								
			16	31	63	125	250	500	1000
Амоксициллин, мкг/мл									

44 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-23 және амоксциллиннің бірлескен әсерімен МБК төмендеуі тіркелмеген және амоксциллин үшін 2000 мкг/мл, АІР-23 үшін – 250 мкг/мл құрады.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 2000/2000 + 250/250 = 2$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 2,0 болды, бұл индифференттілік ретінде түсіндіріледі (ФИК > 1, бірақ < 4).

Кесте 45 – *Candida albicans* АТСС 10231-ге қатысты АІР-19 бен нистатин сынағы

АІР-19, мкг/мл	250 МБК							
	125							
	63							
	31							
	16							
	8							
		0,5	1	2	4	8	16 МБК	32
Нистатин, мкг/мл								

45 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-19 мен нистатиннің бірлескен әсерінен АІР-19 МБК 16 мкг/мл, ал нистатин 4 мкг/мл сәйкес келеді.

Бірлескен титрлеу кезінде нистатиннің МБК 16 мкг/мл-ден 4 мкг/мл-ге дейін төмендеді, ал АІР-19 минималды фунгицидтік концентрациясы 250 мкг/мл-ден 16 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 16/250 + 4/16 = 0,3$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,3 болды, ол синергия ретінде түсіндіріледі (фиг ≤ 0,5).

Кесте 46 – *Candida albicans* АТСС 10231-ге қатысты АІР-20 мен нистатин сынағы

АІР-20, мкг/мл	250 МБК							
	125							
	63							
	31							
	16							
	8							
		0,5	1	2	4	8	16 МБК	32
Нистатин, мкг/мл								

46 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-20 мен нистатиннің бірлескен әсерінен АІР-20 МБК 31 мкг/мл, нистатин – 4 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде нистатиннің МБК 16 мкг/мл-ден 4 мкг/мл-ге дейін, ал АІР-20-да 250 мкг/мл-ден 31 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 31/250 + 4/16 = 0,37$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,37 болды, ол синергия ретінде түсіндіріледі ($\text{ФИК} \leq 0,5$).

47 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-21 мен нистатиннің МБК бірлескен әсерімен АІР-21 63 мкг/мл, нистатин – 3,4 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде нистатиннің МБК 16 мкг/мл-ден 4,0 мкг/мл-ге дейін төмендеді, АІР-21 минималды фунгицидтік концентрациясы 250 мкг/мл-ден 63 мкг/мл-ге дейін төмендеді.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 63/250 + 4/16 = 0,5$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 0,5 болды, ол синергия ретінде түсіндіріледі ($\text{ФИК} \leq 0,5$).

Кесте 47 – *Candida albicans* АТСС 10231-ге қатысты АІР-21 мен нистатин сынағы

АІР-21, мкг/мл	250 МБК							
	125							
	63							
	31							
	16							
	8							
		0,5	1	2	4	8	16 МБК	32
Нистатин, мкг/мл								

Кесте 48 – *Candida albicans* АТСС 10231-ге қатысты АІР-24 пен нистатин сынағы

АІР-24, мкг/мл	250 МБК							
	125							
	63							
	31							
	16							
	8							
		0,5	1	2	4	8	16 МБК	32
Нистатин, мкг/мл								

48 – кестеден көріп отырғанымыздай, АІР-24 және нистатиннің бірлескен әсерінен МБК АІР-24 250 мкг/мл, нистатин – 4 мкг/мл құрады.

Бірлескен титрлеу кезінде МБК нистатин 16 мкг/мл-ден 4 мкг/мл-ге дейін төмендеді, МБК АІР-24 өзгерген жоқ және бөлек тестілеудегідей 250 мкг/мл құрады.

ФИК индексін есептеу үшін осы деректерді формулаға (1) ауыстыру:

$$\text{ФИК}_{\text{инд}} = 250/250 + 4/16 = 1,25$$

Бұл зерттеу үшін ФИК индексінің есептелген мәні 1,25 болды, бұл индифференттілік ретінде түсіндіріледі (ФИК > 1, бірақ < 4).

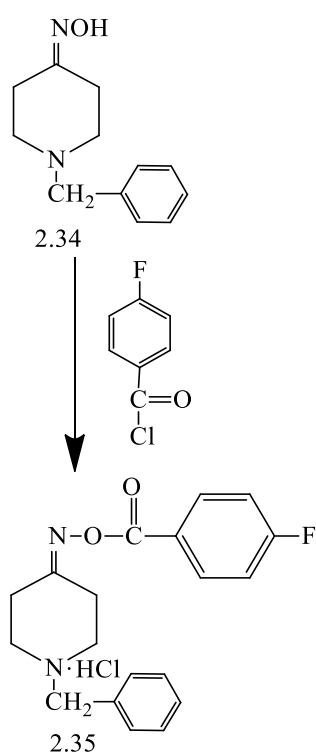
Осылайша, жаңа гетерорганикалық туындылардың микробқа қарсы әсерін зерттеу бойынша жүргізілген зерттеулерден салыстыру заттарымен бірге АІР-15+гентамицин, АІР-15+амоксициллин, АІР-16+гентамицин, АІР-19+нистатин, АІР-20+нистатин АІР-21+нистатинді атап өтуге болады. Осы біріктірілген тестілеу 33-тары олардың МБК-ін бірнеше есе төмендете отырып, синергиялық әсерге әкеледі.

4 АІР – 15 СУБСТАНЦИЯСЫН АЛУ ТЕХНОЛОГИЯСЫ МЕН ОНЫҢ САПАЛЫҚ СПЕЦИФИКАЦИЯСЫ

АІР – 15 қосылысының технологиялық және токсикологиялық параметрлерін анықтау мақсатында оны көп мөлшерде 3 серияда синтездеп алу қажет болды. Осыған орай оны алудың химиялық сызбасы және технологиялық пен аппараттық сызбалары жасалды.

4.1 АІР – 15 субстанциясын алудың химиялық және технологиялық сызбасы, оған арналған қондырғы сызбанұсқасы

Синтездің химиялық сызбасы



64,81 % І шаққанда

Үрдіс сипаттамасы

I. Абсолютті диоксанда 4,43 мл (0,0337 моль) 4-фторбензоилхлорид ерітіндісін араластыра отырып 3,44 г (0,0169 моль) 1-бензил-пиперидин-4-он оксимнің (2.34) абсолютті диоксандағы ерітіндісіне тамшылата құяды, реакция бөлме температурасында жүргізіледі. Араластыру кезінде реакция қоспасының қызуы байқалады және ақ түсті тұнба түседі. Қоспаны бөлме температурасында 24 сағат бойы қалдырады.

II. Түзілген ақ тұнба диэтил эфирімен жуылып, бөлініп алынған ақ кристалл изопропанолдан қайта кристалданады. Нәтижесінде 3,96 г 1-бензил-*n*-фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (2.35) алынды. $T_{\text{балқу}} 179-181^{\circ}\text{C}$, $R_f 0,90$ (Al_2O_3 , элюент – бензол:диоксан – 4:1).

Шикізат құрамы:

1. 1-бензилпиперидин-4-кетоксим;
2. 4-фторбензоилхлорид;
3. Диэтил эфирі;
4. Диоксан;
5. Изопропанол.

4.2 АІР – 15 қосылысын көп мөлшерде синтездеу және және физико-химиялық сипаттамаларын анықтау

Биологиялық зерттеудің нәтижелері бойынша АІР – 15 шифрлы қосылысы көп мөлшерде синтездеуге және оны стандарттауға жетекші молекула ретінде сарапталды.

АІР – 15 шифрлы қосылысының синтездеп алу екі сатыда жүзеге асырылды. Алынған қосылыс диэтилэфирімен жуылып, изопропанол ерітіндісінде қайта кристалдаумен тазартылды.

Қазақстан Республикасы Мемлекеттік Фармакопеясы талаптарына сәйкес АІР – 15 шифрлы қосылысының сапалық спецификациясы анықталды. Субстанцияның сапа сипаттамасына төменде келтірілген көрсеткіштер кіруі керек. Субстанцияға «АІР – 15» шарттық атауы қойылды.

Сипаттамасы. Ақ түсті, иіссіз, кристалды ұнтақ.

ҚР МФ I, т. 1, «Субстанция» жалпы мақаласының талаптарына сәйкес келуі керек.

Ерігіштігі. 1 г субстанция 10-30 мл су мөлшерінде және 1-10 мл 96% этил спиртінде еруі керек. ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4.

Идентификациясы. Зерттеу ИҚ аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалды, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24.

Субстанцияның калий бромиді таблеткасында түсірілген ИҚ спектрында 1720-1760 см⁻¹ аймағында күрделі эфирлік карбонил тобының С=О валенттік тербелісіне сәйкес интенсивті жолақ болуы тиіс.

Зерттеу ультракүлгін және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия әдісі арқылы жасалды, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25.

Балқу температурасы. Балқу температурасы – лездік балқу әдісі арқылы анықталды. ҚР МФ, т. 1, 2.2.16.

Субстанцияның балқу температурасы 179-181 °С аралығында болды.

S. ерітіндісі. 1 г субстанцияны көміртегі диоксидінен таза дистилденген суда ерітіп, сол еріткішпен 100 мл-ге дейін жеткізеді.

S ерітіндісінің ультракүлгін жұтылу спектрі 250-280 нм аймағында, максимум 260±2 нм жұтылуын көрсетуі тиіс.

Зерттеу жұқа қабатты хроматография әдісі (ЖҚХ) арқылы жасалды, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27.

Зерттелетін ерітінді. 20 мг субстанцияны Р метанолда ерітеді және ерітінді көлемін сол еріткішпен 10 мл дейін жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі. 20 мг АІР – 15 (стандартты үлгі) СҮ Р метанолда ерітіп, сол еріткішпен 10 мл дейін жеткізеді.

Хроматографиялық пластинканың старт сызығына зерттелетін ерітінді мен салыстыру ерітіндісінен 20 мл тамызып, хроматографиялық пластинканы бөлме температурасындағы бензол:диоксан (20:5) ерітінділер жүйесі бар камераға салынды. Еріткіштер фронты хроматографиялық пластинканың ¾ өткеннен соң, камерадан шығарып, ауада бөлме температурасында кептіреді және толқын ұзындығын 225 нм УК астында көреді.

Зерттелуші ерітінді хроматограммасында салыстыру ерітіндісінің хроматограммасындағы дақпен орналасуы мен мөлшері сәйкес дақ болуы тиіс.

20 мг жуық субстанцияны 1 мл метанолда Р ерітеді және 1 мл су қосады. Алынған ерітінді хлоридтерге (а) реакциясын береді (ҚР МФ I, т. 1, 2.3.1).

R_f мәні салыстыру ерітіндісі Р хроматограммасының R_f мәніне сәйкес болуы тиіс.

Ерітіндінің мөлдірлігі. Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1 сәйкес жүргізеді.

S ерітіндісі мөлдір болуы тиіс.

Ерітіндінің түсі. Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіске сәйкес жүргізеді.

S ерітіндісінің түсі Y1 салыстыру ерітіндісінен интенсивті болмауы тиіс.

pH. Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3 сәйкес жүргізеді.

S ерітіндінің pH мәні 4.0-5.5 аралығында болуы тиіс.

Глеспе қоспалар. Анықтауды жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргізеді, жұқа қабат негізінде Al_2O_3 алюминий (II) оксидін қолданады.

Зерттелетін ерітінді. 0.15 г субстанцияны метанолда Р ерітіп, сол еріткішпен ерітінді көлемін 5 мл жеткізеді.

Салыстыру ерітіндісі (a). 7.5 мг 1-бензил-п-фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (AIP – 15) Р метанолда Р ерітеді және сол еріткішпен көлемін 100 мл дейін жеткізеді.

Хроматографиялық пластинканың старт сызығына 10 мл зерттелуші ерітіндіні және 10 мл салыстыру ерітіндісін тамызады. Пластинканы бөлме температурасындағы бензол:диоксан (20:5) ерітінділер жүйесі бар камераға салады. Еріткіштер фронты старт сызығынан 15 см аралықта көтерілгенде пластинканы шығарып, ауада бөлме температурасында 15 мин кептіреді, сосын оған жаңа дайындалған калий феррицианид Р және темір (III) хлориді РI ерітінділерінің бірдей көлемін жақсылап бүркіді.

Зерттелетін ерітінді хроматограммасындағы R_f мәні негізгі дақтың R_f мәнінен үлкен дақтың интенсивігі салыстыру ерітіндісіндегі (a) дақтан аз болуы тиіс (0,3%).

Кептіргендегі масса жоғалту. Зерттеу ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32 талаптарына сай жүргізілуі қажет.

1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 55-60 °С кептіреді. Масса жоғалуы 4 % көп болмауы керек.

Микробиологиялық тазалығы. Зерттеуді ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 талаптарына сәйкес жүргізеді.

Субстанция ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 2 категория талаптарына сәйкес келуі тиіс.

Өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г субстанцияда 10^2 көп емес

1 г субстанцияда *Pseudomonas aeruginosa* және *Staphylococcus aureus* болмауы тиіс.

Сандық анықтау. 0.200 г субстанцияны 70 мл 96% спиртта Р ерітеді, сосын 0.1 М этанолды натрий гидроксидімен потенциометрлік титрлейді. Есепке титрлеу қисығындағы потенциалдың екі секірімесі аралығындағы титрант мөлшерін алады.

0.1 М этанолды натрий гидроксидінің 1 мл мөлшері 40,35 мг $C_{19}H_{20}N_2O_2ClF$ сәйкес.

Орамдау және сақтау. Винт мойынды сәуле өткізбейтін МЕСТ 30288-95 сәйкес шыны бөтелкеге 10 г субстанция салып, ТЖ 6-09-5311-87 сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан сәуле өткізбейтін МЕМСТ 4665-62 сәйкес қағазбен орайды. Ыдыстарға таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.

Таңбалау. Жапсырмада өндіруші ел, өндіруші кәсіпорын, мекен жайын, субстанция атауын қазақ, орыс және латын тілдерінде, субстанция массасын, серия номерін, өндірілген, жарамдылық және сақтау мерзімдерін көрсетеді. Тасымалдаушы таңбалау МЕМСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.

Тасымалдау. МЕМСТ 17768-90 сәйкес жүргізіледі.

Сақтау мерзімі. 2 жыл.

Антимикробтық зат.

Ескерту. Бұл уақытша нормативті құжат жобасында келтірілген реактивтер ҚР МФ т. 1, 1.4 сипатталған.

4.3 АІР – 15 субстанциясының технологиялық сипаттамаларын зерттеу

Дәрілік формаларды алудың ұтымды құрамы мен технологиясын фармацевтикалық субстанцияның технологиялық қасиеттері анықтайды. Технологиялық қасиеттер дәрілік нысандарды өндірушілердің ең аз шығындары мен шығындарын қамтамасыз ететін дәрілік нысандарды ұтымды әзірлеудің технологиялық схемалары мен шарттарын анықтайды.

Ағындылық – құрғақ заттардың негізгі сипаттамаларының бірі болып табылады. Құрғақ заттардың ағындылығын көлемдік және шынайы тығыздықты анықтауға қатысты Хауснер коэффициентінің шамасы бойынша бағалауға болады.

49 – кестеде АІР – 15 субстанциясының технологиялық сипаттамаларының нәтижелері келтірілген

Көрсеткіш	Сериялар нөмірі		
	UB.10.2019	UB1.10.2019	UB2.10.2019
Көлемдік тығыздығы, г/см ³	0,8863	0,8901	0,8739
Шынайы тығыздық, г/см ³	0,9472	0,9888	0,9847
Хауснер Коэффициенті	1,21	1,24	1,22
Ағындылығы г/сек	1,32	1,28	1,27
Бөлшектердің мөлшері, мкм	54,09	56,73	55,59
Бөлшектердің пішіні	ұзартылған сызықтық трапеция пішіні		

49 – кестеде АІР – 15 субстанциясының ағындылық сипаттамасы дәлелденді. АІР – 15 субстанциясының барлық үш сериясы үшін:

- көлемді тығыздықты сипаттайтын көрсеткіш 0,87 г/см³-тен 0,89 г/см³-ке дейінгі диапазонда, мұнда нақты тығыздық көрсеткіші 0,99 г/см³-тен аспайды;

- Хауснер коэффициенті сәйкесінше субстанцияның үш сериясы үшін 1,21, 1,24 және 1,22 мәндеріне сәйкес келеді;
- ағындылық көрсеткіш 1,27-дан 1,32 г/сек аралығында;
- бөлшектердің пішіні 57 мкм - ден аспайды.

Бөлшектердің пішіні мен өлшемі Leica DM 2500 микроскопымен және Leica Application Suite бағдарламалық құралымен зерттелген.

Кесте 50 – АІР – 15 субстанциясының зерттелетін серияларының гигроскопиялығын зерттеу нәтижелері

Серия/ Аралық	Сіңірілген ылғал мөлшері, %		
	UB.10.2019	UB1.10.2019	UB2.10.2019
Максималды ылғалдылық жағдайында ылғалдың сіңуін анықтау			
0	0,000	0,000	0,000
5	0,278	0,284	0,288
24	1,471	1,658	1,592
48	2,652	2,874	2,799
72	3,867	3,695	4,151
96	4,874	4,882	5,043
168	5,865	5,889	5,976
Бөлме ылғалдылығы жағдайында ылғалдың сіңуін анықтау			
0	0,000	0,000	0,000
48	0,007	0,011	0,018
72	0,025	0,023	0,031
96	0,034	0,037	0,046
120	0,039	0,051	0,055
144	0,048	0,052	0,065
168	0,053	0,059	0,061

50 – кестеде жұмыс ылғалдылығындағы суды сіңіру мәндері 60-75% құрайды, ал максималды ылғалдылықта суды сіңіру мәні 98-100% жетеді. Зерттеу нәтижесіне сүйенсек гигроскопиялық жұмыс ылғалдылығы жағдайында ылғалдың сіңу жылдамдығы тәулігіне 0,05 % - ды құраса, ал максималды ылғалдылық жағдайында зерттелетін зат ылғалды тәулігіне 1 % орташа жылдамдықпен сіңіру байқалды.

4.4 АІР – 15 субстанциясын стандарттау, тұрақтылығын және сақтау мерзімін анықтау

«Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ-да АІР – 15 шифрлы қосылысының спецификация талаптарына сай үш синтез сериясы алынды. Субстанция тұрақтылығы келесі жағдайларда анықталды: ұзақ мерзімді, нақты уақытта $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температура және салыстырмалы ылғалдылық $60 \pm 5\%$, сынаудың бірінші жылы әрбір 3 айда, ал екінші жылы әрбір 6 айда екі жыл, содан кейінгі уақытта жыл сайын зерттелді.

Субстанцияның физика-химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулер нәтижесінде алынған сипаттамалары оның тұрақтылық спецификациясы негіздеріне алынды. Сапа көрсеткіштерінің тізімі ғылыми тұрғыдан негізделіп, осы көрсеткіштердің тұрақтылығы өнімнің қауіпсіздігі, сапасы, әсерінің тиімділігіне кепілдік береді және келесі көрсеткіштерден тұрады: сипаттамасы, ерігіштігі, балқу температурасы, ерітіндісінің рН мәні, микробиологиялық тазалығы, сандық анықтаулары. Үлгілер бойынша зерттеу нәтижелері 51, 52, 53, 54 кестелерде берілген, ал микробиологиялық тазалығы нәтижелері 55 кестелерде көрсетілген.

Кесте 51 – АІР – 15 субстанциясының сапалық спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары	Зерттеу әдістері
1	2	3
Сипаттама	Ақ түсті, иіссіз, кристалдық ұнтақ	ҚР МФ, т. 1, «Субстанциялар» жалпы мақала
Ерігіштігі	Суда ериді (1:30), спиртте жақсы ериді (1:10).	ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте
Идентификация: 1-бензил- <i>n</i> -фторбензоилоксикет оксимпиперидин гидрохлориді	Субстанцияның калий бромиді таблеткасында түсірілген ИҚ спектрында 1721-1724 см ⁻¹ аймағында күрделі эфирлік карбонил тобының С=О байланысына сәйкес интенсивті жолақ болуы тиіс. S ерітіндісі. 1 г субстанцияны көміртегі диоксидінен таза дистилденген суда ерітіп, сол еріткішпен 100 мл дейін жеткізеді. S ерітіндісінің ультракүлгін спектрі 250 - 280 нм аймағында максимум жұтылу (260±2) нм көрсетуі тиіс. <i>Зерттеу</i> ерітіндісі хроматограммасының R _f мәні салыстыру ерітіндісі P хроматограммасының R _f мәніне сәйкес болуы тиіс.	Инфрақызыл аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24, НҚ жобасы Ультрафиолет және көрінетін аймақтағы абсорбциялық спектрофотометрия, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25 ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27
R _f		
Хлоридтер	Субстанция хлоридтерге (а) реакция беруі тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.3.1 (а)
Балқу температурасы	Ұнтақтың балқу температурасы 179-181 ⁰ С	Балқу температурасы – лездік балқу әдісі. ҚР МФ I, т. 1, 2.2.14
Ерітіндінің мөлдірлігі	S ерітіндісі <i>сумен P</i> салыстырғанда мөлдір болуы тиіс немесе опалесценция дәрежесі I салыстыру <i>суспензиясынан</i> аспауы керек	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1
Ерітіндінің түсі	S ерітіндісінің түсі <i>Y₁</i> салыстыру ерітіндісінен интенсивті болмауы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіс

51 – кестенің жалғасы

1	2	3
pH	S ерітіндісінің pH мәні 4.0 - 5.5.	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3
Ілеспе қоспалар: 1-бензил-пиперидин-4-кетоксим (A қоспасы) - анықталмаған бірлік қоспа	Зерттелетін ерітіндінің хроматограммасында (a) негізіден басқа кез келген нүкте эталондық ерітіндінің хроматограммасындағы негізгі нүктеден (b) қарқынды болмауы керек. 0.5% көп емес Салыстыру ерітіндісі (a). 0.2% көп емес	ЖҚХ, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27 Анықтауды жұқа қабатты хроматография әдісімен жүргізеді, жұқа қабат негізінде Al ₂ O ₃ алюминий (II) оксидін қолданады.
Кептіргендегі масса жоғалту	4% көп болмауы керек. 1.000 г субстанцияны кептіргіш шкафта 55-60 ⁰ C кептіреді	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.32
Микробиологиялық тазалығы	Субстанция ҚР МФ I, т. 1, 5.1.4, 2 категория талаптарына сәйкес келуі тиіс Өмір сүруге бейім аэробты микроағзалардың жалпы саны 1 г субстанцияда 10 ² көп емес 1 г субстанцияда <i>Pseudomonas aeruginosa</i> және <i>Staphylococcus aureus</i> болмауы тиіс	ҚР МФ I, т. 1, 2.6.12 , 2.6.13
Сандық анықтау	0.200 г субстанцияны 70 мл 96% <i>этил спиртінде</i> P ерітеді, сосын 0.1 M <i>этанолды натрий гидроксидімен</i> <i>потенциометрлік</i> титрлейді. 0.1 M этанолды натрий гидроксидінің 1 мл мөлшері 40.35 мг C ₁₉ H ₂₀ N ₂ O ₂ ClF сәйкес.	Потенциометрлік титриметрия әдісімен жүргізіледі, ҚР МФ I, т. 1, 2.2.20.
Орамдау	МЕСТ 30288-95 сәйкес винт мойынды сәуле өткізбейтін шыны бөтелкеге субстанцияны салып, 6-09-5311-87 ТЖ сәйкес қақпақпен жабылуы керек. Ыдыстарды сыртынан МЕМСТ 4665-62 сәйкес сәуле өткізбейтін қағазбен орайды. Бөтелкелерге таңбаланған этикеткаларды жабыстырады.	НҚ жобасына сәйкес
Таңбалау	Жапсырмада өндіруші елді, өндіруші кәсіпорынды, оның мекен жайын, субстанция атауын қазақ, орыс және латын тілдерінде, субстанция массасын, серия номерін, өндірілген мерзімін, жарамдылық мерзімін және сақтау жағдайларын көрсетеді. Тасымалдаушы таңбалау ГОСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.	НҚ жобасына сәйкес
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 сәйкес	МЕМСТ 17768-90
Сақтау	Температура 25 ⁰ C аспауы керек	НҚ жобасына сәйкес
Сақтау мерзімі	24 ай	НҚ жобасына сәйкес
Фармакалогиялық әсері	Микробқа қарсы және фунгицидтік зат	НҚ жобасына сәйкес

Кесте 53 – АІР – 15 субстанциясының тұрақтылығы мен сақтау мерзімінің нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Ерекшелігі: ауытқу нормалары	Бақылау кезеңдері, ай UB1.10.2019							
			1	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы	Органолептикалық	Ақ түсті, иіссіз, кристалды ұнтақ	+	+	+	+	+	+	+	+
Ерігіштігі	ҚР МФ I, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте	1 г субстанция 10 -30 мл су мөлшерінде және 1-10 мл 96% этил спиртінде еруі керек.	+	+	+	+	+	+	+	+
Идентификация R _f	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24	Субстанцияның калий бромиды таблеткасында түсірілген ИҚ спектрында 1721-1724 см ⁻¹ аймағында күрделі эфирлік карбонил тобының С=О байланысына сәйкес интенсивті жолақ болуы тиіс. S ерітіндісінің ультракүлгін жұтылу спектрі 250 -280 нм аймағында максимум 260±2 нм жұтылуын көрсетуі тиіс <i>Зерттеу</i> ерітіндісі хроматограммасының R _f мәні <i>салыстыру ерітіндісі P</i> хроматограммасының R _f мәніне сәйкес болуы тиіс.	+	+	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25		+	+	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27		+	+	+	+	+	+	+	+
Хлоридтер	ҚР МФ I, т. 1, 2.3.1 (a)	Субстанция хлоридтерге (a) реакция беруі керек	+	+	+	+	+	+	+	+
Балқу температурасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.5	179-181 °С	179-181	179-181	179-181	179-181	179-181	179-181	179-181	179-181
Ерітіндінің мөлдірлігі	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1	S ерітіндісі мөлдір болуы тиіс	+	+	+	+	+	+	+	+
Ерітіндінің түсі	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіс	S ерітіндісінің түсі <i>Y₁ салыстыру ерітіндісінен</i> интенсивті болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3	S ерітіндісінің pH мәні 4.0 - 5.5	4.5	4.5	4.6	4.7	4.8	4.6	4.7	

Кесте 54 – АІР – 15 субстанциясының тұрақтылығы мен сақтау мерзімінің нәтижелері

Сапа көрсеткіштері	Зерттеу әдістері	Ерекшелігі: ауытқу нормалары	Бақылау кезеңдері, ай UB2.10.2019							
			1	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы	Органолептикалық	Ақ түсті, иіссіз, кристалды ұнтақ	+	+	+	+	+	+	+	+
Ерігіштігі	ҚР МФ, т. 1, 1.3, 1.4-1 кесте	1 г субстанция 10 -30 мл су мөлшерінде және 1-10 мл 96% этил спиртінде еруі керек.	+	+	+	+	+	+	+	+
Идентификация R _f	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.24	Субстанцияның калий бромиды таблеткасында түсірілген ИҚ спектрында 1721-1724 см ⁻¹ аймағында күрделі эфирлік карбонил тобының С=О байланысына сәйкес интенсивті жолақ болуы тиіс.	+	+	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.25	S ерітіндісінің ультрақұлгін жұтылу спектрі 250 -280 нм аймағында максимум 260±2 нм жұтылуын көрсетуі тиіс	+	+	+	+	+	+	+	+
	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.27	<i>Зерттеу</i> ерітіндісі хроматограммасының R _f мәні <i>салыстыру ерітіндісі P</i> хроматограммасының R _f мәніне сәйкес болуы тиіс.	+	+	+	+	+	+	+	+
Хлоридтер	ҚР МФ I, т. 1, 2.3.1 (a)	Субстанция хлоридтерге (a) реакция беруі керек	+	+	+	+	+	+	+	+
Балқу температурасы	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.5	179-181 °С	179- 181	179- 181	179- 181	179- 181	179- 181	179- 181	179- 181	179- 181
Ерітіндінің мөлдірлігі	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.1	S ерітіндісі мөлдір болуы тиіс	+	+	+	+	+	+	+	+
Ерітіндінің түсі	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.2, II әдіс	S ерітіндісінің түсі <i>Y₁ салыстыру ерітіндісінен</i> интенсивті болмауы тиіс	+	+	+	+	+	+	+	+
pH	ҚР МФ I, т. 1, 2.2.3	S ерітіндісінің pH мәні 4.0 - 5.5	4.5	4.6	4.7	4.5	4.5	4.2	4.4	

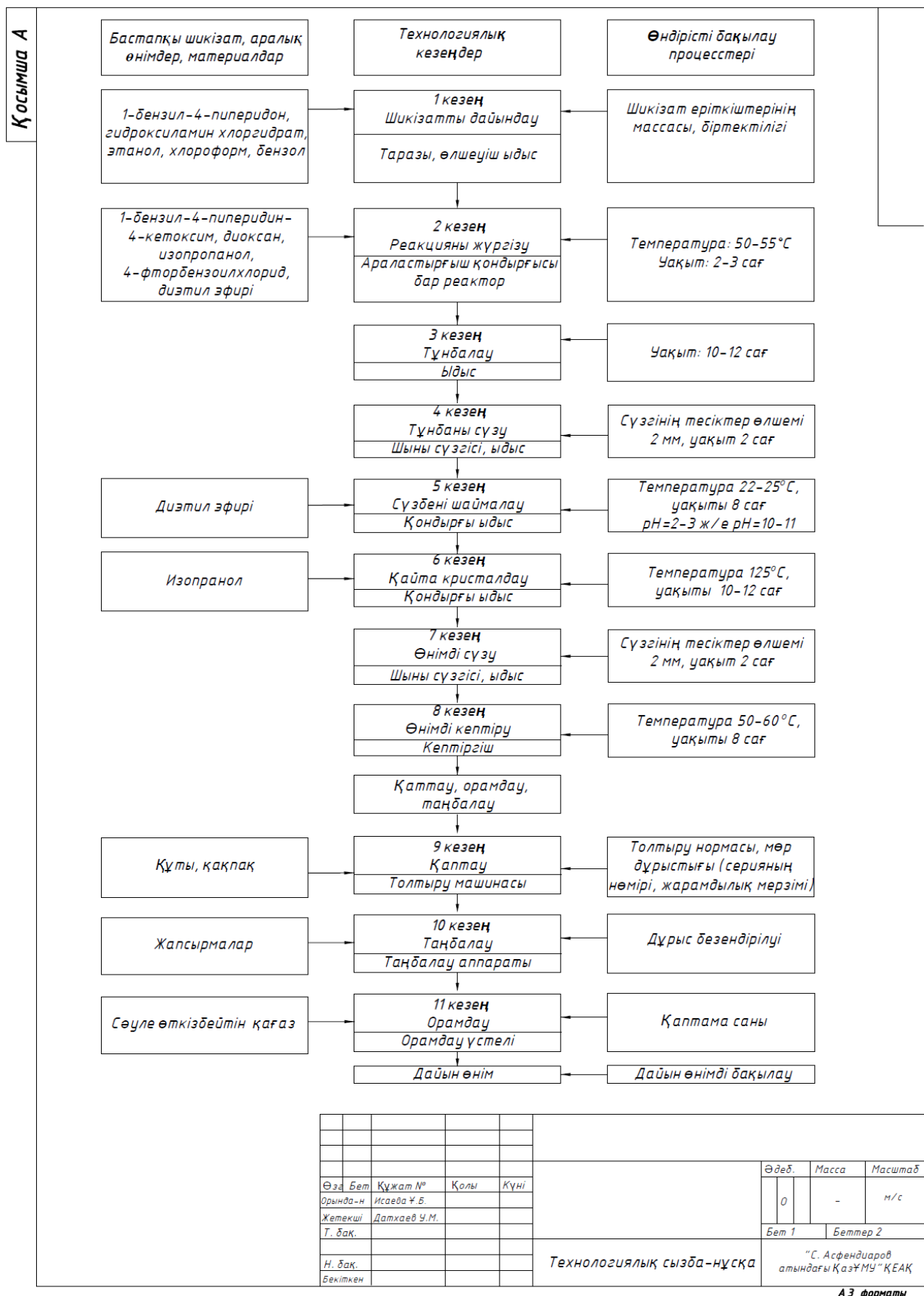
Кесте 55 – АІР – 15 субстанциясының микробиологиялық тазалығына жасалған зерттеулер нәтижесі

Көрсеткіштер	Серия	Зерттеу әдістері	Сапа көрсеткіші: ауытқу нормалары	Мерзімі (айлар)							
				0	3	6	9	12	18	24	
1.1г бактериялардың жалпы саны	UB. 10. 2019 UB1. 10. 2019 UB2. 10. 2019	ҚР МФ I, 1т., 5.1.4 категория 2., 2.6.12, 2.6.13.	1г 10 ³ аспау керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	
2. 1г ашытқы және зең саңырауқұлақтарының жалпы саны			1г 10 ² аспау керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
3. <i>Pseudomonas aeruginoza</i>			1 г болмауы керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес
4. <i>Staphylococcus aureus</i>			1г болмауы керек	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес	Сәйкес

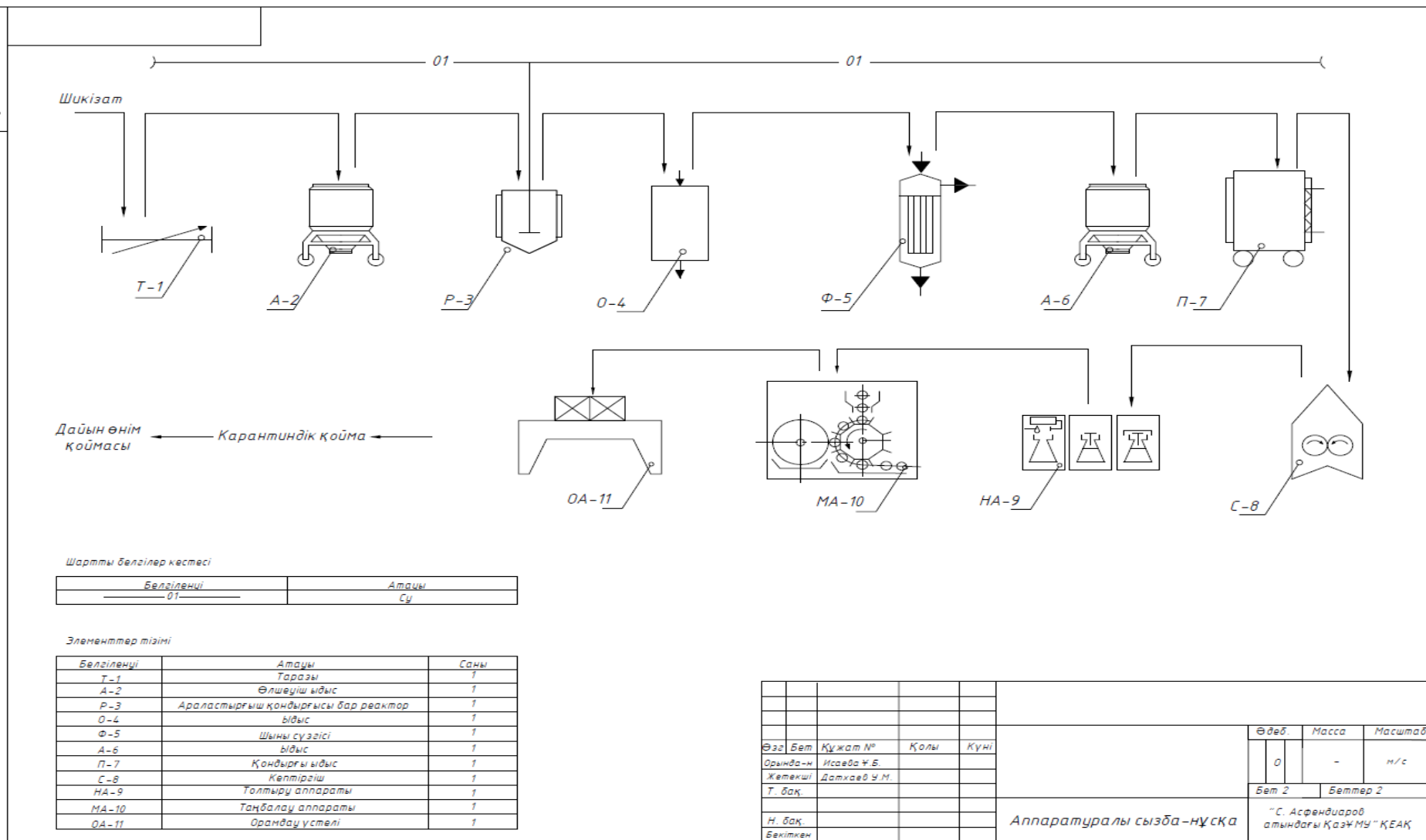
Жоғарыда келтірілген 51-55 кестелердегі қалыпты жағдай режиміндегі тұрақтылыққа зерттеу нәтижелері зерттелген субстанция үлгілерінің сапа көрсеткіштері мен микробиологиялық тазалығы тұрақты екенін көрсетеді. Жалпы айтқанда, фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын оны өндіруші ұжымның тұрақтылықты зерттеу қорытындылары бойынша анықтайды және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта қарау кезеңін немесе аз мезгілде бұзылатын фармацевтикалық субстанциялардың жарамдылық уақытын белгілеу үшін қажетті. Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеудің мақсаты кем дегенде 3 сериясының тұрақтылық деректерін бағалау (қажет болған жағдайда химиялық, физикалық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулердің нәтижелерімен бірге) және зерттеу. Көп жағдайда фармацевтикалық субстанциялардың ұқсас өндірілген барлық кейінгі сериялары үшін пайдаланылатын қайталанып алынған зерттеулерге дейінгі кезеңді анықтау болып табылады. Өндірістік сериялардың қайта зерттеуге дейінгі кезеңдегі жеке сериялардың өзгергіштік деңгейі алдағы сипаттамаларға сәйкес келетініне сенімділікті қамтамасыз етеді.

Қорыта келгенде, келтірілген нәтижелерде сапа көрсеткіштерінің ауытқулары субстанцияның уақыт өтуіне қарай өзгерістерге ұшырамағандығын көрсетті, яғни АІР – 15 шифрлы субстанциясының сапасына жасалған тұрақтылық спецификациясы ауытқу нормаларына сай келді.

АІР – 15 субстанциясын алудың технологиялық үрдісі негізгі сатылардан мен олардың операцияларынан және қосымша жұмыстардан тұрады. Оны алудың технологиялық және аппаратуралық сызбалары 14 - 15 суреттерде берілген.



Сурет 14 – AIP – 15 субстанциясын өндірудің технологиялық сызбасы



Сурет 15 – АІР – 15 субстанциясын өндірудің аппаратуралық сызбасы

1. Кезең. Шикізаттарды дайындау.

Технологиялық үрдісті дайындауды бірінші көмекші жұмыстардан басталады. Ең алдымен бөлмені жүргізу үрдісіне арнайы дайындалады, жұмыс істейтін үстелді тазалап, 95 % спиртпен сүртіп алу керек және бөлмені желдетіп, тазалау шараларын (еденді, барлық шаң тұратын беткейлерді шаңнан тазалу) жүргізеді. Сонымен қатар, персоналдың қызмет киімдерінің тазалығы, қондырғылардың жарамдығы мен тазалығы да тексеріледі.

Қондырғыға шикізаттарды ендіруге дайындалады және олардың НҚ сәйкестігі тексеріледі. Көмекші заттар мен материалдар дайындалады.

2. Кезең. Реакцияны жүргізу.

Қондырғыға шикізаттар салынады. Реакциялық қоспаны араластырады.

3. Кезең. Тұнбалау.

Реакциялық қоспа тұндырылады.

4. Кезең. Өнімді бөліп алу.

4.1. Кезең. Тұнбаны сүзіп алу.

4.2. Кезең. Сүзбені шаймалау.

Сүзбені диэтилэфирмен шаймалайды.

4.3. Кезең. Қайта кристалдау.

Өнімді изопропанол ерітіндісінде қайта кристалдайды.

4.4. Кезең. Өнімді сүзу.

Өнімді изопропанол ерітіндісінен сүзіп алады.

4.5. Кезең. Өнімді кептіру.

Өнімді арнайы кептіргіш қондырғыда кептіреді.

Өнімнің сапасына қажетті бақылау жүргізіледі.

5. Кезең. Қаттау, орамдау, маркілеу.

5.1. Кезең. Флаконды жуу және кептіру.

5.2. Кезең. Қаттау.

5.3. Кезең. Орамдау маркілеу.

Винт мойынды сәуле өткізбейтін МЕСТ 30288-95 сәйкес шыны бөтелкеге субстанцияны салады, ТЖ 6-09-5311-87 сәйкес қақпақпен жабылады. Ыдыстарды сыртынан сәуле өткізбейтін қағазбен МЕМСТ 4665-62 сәйкес орайды. Бөтелкелерге арнайы таңбаланған этикеткаларды жабыстырылады. Сонымен соңғы дайын өнім алынады.

Нәтижесінде 1-бензил-*n*-фторбензоилоксикетоксимпиперидин гидрохлориді (АІР – 15) қосылысын синтездеу, құрылысын дәлелдеу, биологиялық белсенділігін анықтау, стандарттау, тұрақтылығын, жедел уыттылығын анықтау кезеңдерінен өтіп, оны субстанция ретінде өндіру технологиясы жасалды.

5 АІР – 15 СУБСТАНЦИЯСЫНЫҢ ӨТКІР УЫТТЫЛЫҒЫН АНЫҚТАУ

Тәжірибе жасамастан бұрын тышқандар екі апталық карантиннен өтіп және виваридің қалыпты рационында бағылды.

Өткір уыттылық аналық және аталық тұқымсыз, массасы 18-25 г ақ түсті тышқандарға зерттеу жасалды. Өткір уыттылықты зерттеу кезінде әр доза 5 тышқанға енгізілді. Субстанцияны енгізу үшін АІР – 15 шифрлы қосылыс жылы дистилденген суда ерітілді. Бастапқы берілген доза субстанцияның тышқандардың массасына шаққанда 500 мг/кг мөлшерден басталды. Тышқандарға аш қарынға пероралды зонд (конюля) арқылы 500 мг/кг мөлшерінде субстанцияның ерітіндісі берілді және барлық тышқандар аман қалды. Ары қарай еріген субстанцияның массасын тышқан массасына бөлгенде 2000, 3000 және 5000 мг/кг мөлшерде берілді. Субстанцияны тышқандарға енгізгеннен соң 2 сағат бойы интоксикация клиникасы жиі бақыланып отырды, кейін бақылауды күнделікті жұмыс күнінің соңына қарай жүргізіп тұрды. Бақылау мерзімі өткір уыттылық үшін 14 тәулік бойы болды және бақылау тобындағы тышқандармен салыстырылды. Бақылау барысында тышқандардың қалып-күйі (ұйқышылдығы, дем алысының жиілігі мен тереңдігі, қимыл координациясы, реакциясының бәсеңдеуі, құлақ және құйрық цианозы, су мен жем қабылдауы, тырысуы, дене массасының өзгерісі, фекалдық масса мөлшері мен консистенциясы, зәр шығару жиілігі, тактильдік, дыбыстық және сәулелік тітіркендіргіштерге реакциясы) жиі бақылауда болды.

Зерттеу нәтижесінде сынақ кезінде жалпы көрсеткіштердің патологиялық сипатқа жатқызуға болатын өзгерістері байқалмады. Субстанция ерітіндісін енгізген тышқандардың кейбірінде бастапқы уақытта қозғалысы баяуланып, бұрышқа тығылып отыруы байқалды, бірақ 2-3 сағаттан өткен соң жалпы жағдайы қалпына келіп, су, тамақ қабылдау тәбеттері тұрақталды. Тышқандар массасының өзгерісі, жүн қабаты және шырышты қабатында өзгерістер байқалмады. Зерттелген қосылысты тышқандарға 3000 мг/кг және 5000 мг/кг мөлшерде пероралді енгізгенде тышқандарда әлсіздік, дене қозғалыстарының бұзылысы, мазасыздық байқалмады, тышқандардың 100 % тірі қалды. Келесі күні тышқандардың жағдайы қалыпты болды және олардың тамақтануы мен дене қозғалыстарынан да өзгеріс байқалмады. 10 күн бойы бақылау кезінде тышқандардың өлімі тіркелмеді. Нәтижесінде тышқандардың жартысы өлетін доза LD₅₀ мәнін анықтау мүмкін болмады.

Өткір уыттылықты зерттеу нәтижесінде АІР – 15 субстанциясының пероралды қабылдағандағы LD₅₀ мәні және одан төменгі дозаларда анықталмады, яғни бұл қосылысты МемСТ 12.1.007-76 бойынша 4-ші класс, уыттылығы аз қосылыстар қатарына жатқызуға болатыны анықталды.

ҚОРЫТЫНДЫ

Жаңа инновациялық фармацевтикалық субстанцияларды (лигандтарды) алу мақсатында бірқатар N-орынбасқан 4-оксопиперидиндер мен көшбасшы қосылыстардың молекулаларына химиялық модификация жүргізілді:

Шоттен-Бауман әдістері бойынша фторбензой қышқылдарының потенциалды биологиялық белсенді циклді амидтерінің бірқатары синтезделді.

Ацетиленді (казкаин) спирті негізінде 4-фтор-, 3-фтор-, 2-фтор-бензоилхлоридтерімен ацилдеу арқылы *пара*-, *мета*-, *орто*-фтор-бензой қышқылдарының тиісті күрделі эфирлері синтезделді.

Пиперидин туындыларының қатарында жаңа препараттарды іздеу үшін изопропанолдағы натрий боргидридмен тотықсыздандыру арқылы [1-(2-этоксипропил)-, 1-(3-этоксипропил)-, 1-бензил]-пиперидин-4-он негізінде жақсы шығыммен сәйкес екіншілік спирттер алынды.

[1-(2-этоксипропил)-, 1-(3-этоксипропил)-, 1-бензил]-4-гидроксипиперидиндер негізінде ароматты сақинада бір, екі және үш фтор атомдары бар фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлерінің сәйкес гидрохлоридтерінің *м*-фтор-, 2,6-дифтор-, *п*-(трифторметил)-бензоилхлоридтер түзілуімен жүзеге асырылды.

Кетоксимпиперидинді синтездеу және одан әрі трансформациялау мақсатында реакцияның аралық жартылай өнімі ретінде этанолда сілтінің қатысуымен тұз қышқылы гидроксилминінің 1-бензил-4-оксопиперидинмен әрекеттесуі жүргізілді.

Пиперидиндердің құрылымына бір, екі және үш фтор атомын, нафтилокси тобы мен адамантан фрагментін енгізу мақсатында, сондай-ақ алынған кетоксим 1-бензил-4-оксопиперидинді *п*-фтор-бензоил хлоридімен, *м*-фторбензоил хлоридімен, *о*-фторбензоил хлоридімен, 2,6-дифторбензоил-, *п*-(трифторметил)-хлоридімен ацилдеу арқылы қосылыстардың инфекцияға қарсы белсенділігіне әсерін анықтау мақсатында фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді, сондай-ақ N-бензилпиперидинкетоксимді нафтоилхлоридпен және адамантанкарбонилхлоридпен ацилдеу арқылы сәйкесінше нафтой және адамантанкарбон қышқылының күрделі эфирлерінің гидрохлоридтері алынды.

Пиперидиннің молекуласына карбоксил тобын енгізудің қарапайым препараттық әдісі ретінде циангидрин синтезі пиперидин сақинасының азот атомында алкил және арилалкил радикалдары бар потенциалды биологиялық белсенді пиперидинкарбон қышқылдарын алу үшін қолданылды. Кристалды циангидриндерді ацетон цианогидринімен әрекеттестіру арқылы сәйкесінше [1-метил, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-кетопиперидиндер 75,5-83,3% шығыммен алынды. Реакция бөлме температурасында еріткішсіз, аз мөлшерде (2-3 тамшы) су қосу арқылы жүргізілді. Әрі қарай аминқышқылдарын алу үшін олардың қышқылдық гидролизі [1-метил, 1-

пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил-)]-4-гидрокси-4-карбоксихиперидиндер алынды. Циангидриндердің гидролизі бөлме температурасында концентрлі тұз қышқылымен жүргізілді.

Гидроксил тобының реактивтілігін зерттеу және ацил қалдығының табиғатының әсерін одан әрі нақтылау, атап айтқанда циклопропан фрагменті мен фторфенил фрагментін пиперидин құрылымдарына фармакологиялық қасиеттеріне енгізу мақсатында N-алмастырылған 4-гидрокси-4-карбоксихиперидиндер гидрохлоридтерінің гидроксил тобы бойынша циклопропанкарбон және *n*-, *m*-, *o*-фторбензой қышқылдарының күрделі эфирлері синтезделді.

Синтезделген заттардың құрылымы, ИҚ спектроскопиясы және ЯМР ^1H және ^{13}C спектроскопиясы мәліметтерімен дәлелденді.

«Құрылым-белсенділіктің» кейбір корреляциялары анықталды: адамантанкарбон қышқылының эфирлері, АІР-5, АІР-6 шифрларындағы қосылыстар тәжірибеге алынған барлық мұражай микроорганизмдеріне қатысты жоғары тиімді, әрі қарай тереңдетілген зерттеулер үшін перспективалы:

- *Staphylococcus aureus* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;
- *Escherichia coli* қоздырғышымен күресетін зат ретінде;
- *Candida albicans* қоздырғышымен күресетін зат ретінде.

Пиперидин құрамына фтор атомының, азот атомындағы этоксиэтил радикалының және төртінші позициядағы үштік байланыстың енуі микробқа қарсы белсенділікті тудырды. Казкаин құрылымына фтор атомын енгізу микробқа қарсы белсенділіктің көрінісіне әкелді, *ortho*-позициядағы фтор атомы оңтайлы болып шықты, сондықтан *o*-фторбензоат 1-(2-этоксиэтил)-4-этинил-4-гидрохлориді микробқа қарсы белсенділіктің *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ашытқы *Candida albicans* қатысты салыстырмалы түрде кең ауқымын көрсетті.

N-бензилпиперидинкетоксим құрылымына *n*-фтор-бензоилокситобы мен *m*-фторобензоилокситобын енгізу жоғары тиімді микробқа қарсы препараттарға әкелді, сондықтан *in vitro* тәжірибесінде зерттелген барлық 15 қосылыстың тек екі қосылысы, атап айтқанда АІР-15 шифрындағы 2.35 қосылысы (N-бензилпиперидинкетоксим гидрохлоридінің *para*-фторбензой эфирі) және АІР-16 шифрындағы 2.36 қосылыс (N-бензилпиперидинкетоксим гидрохлоридінің *meta*-фторбензой эфирі) *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 мультirezистентті штаммына қатысты 31 мкг/мл-ден 63 мкг/мл концентрациясында сәйкесінше бактерицидтік белсенділік анықталды.

Микробқа қарсы белсенділіктің өзара күшеюі АІР-15 гентамицинмен, АІР-15 амоксициллинмен және АІР-16 гентамицинмен бірге *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 сынақ штаммына қатысты бірнеше тұрақты синергизм ретінде көрінеді.

N-этоксиэтилпиперидин құрылымына үш фтор атомын енгізу АІР-23 шифрындағы қосылыс *Escherichia coli* АТСС ВАА-196 штаммына 250 мкг/мл

мультирезистентке қатысты тиімділікті көрсетті, АІР-23 осы көрсеткіш бойынша тиімділікті көрсеткен жалғыз қосылыс болып табылады.

Candida albicans АТСС 10231 референс штаммына қатысты нистатиннің гетероорганикалық туындылармен антифунгальды препаратының *in vitro* бірлескен әсерін зерттеу кезінде АІР-19, АІР-20 және АІР-21 екі компоненттің минималды фунгицидтік концентрациясының мәндерін төмендету арқылы синергетикалық әсер көрсететіні анықталды. АІР-19, АІР-20 және АІР-21 N-бензил пиперидинкетоксимнің күрделі эфирлері болып табылады.

МДСК ұяшық сызығында АІР-15, АІР-16, АІР-17, АІР-18, АІР-19, АІР-20, АІР-21, АІР-22, АІР-23, АІР-24, АІР-25, АІР-26, АІР-27, АІР-28 және АІР-29 гетероорганикалық туындыларының *in vitro* цитоуыттылығын зерттеу жүргізілді. Зерттелетін барлық гетероорганикалық туындылардың ішінде МДСК жасушалары үшін ең аз уыттылық АІР-17, АІР-25, АІР-26, АІР-27 және АІР-28 қосылыстарына ие екендігі көрсетілген.

Вирусқа қарсы белсенділікті зерттелген 30 қосылыстың ішінде бірқатар пиперидинкарбон қышқылдары мен олардың күрделі эфирлерінің қосылыстары көрсетті және тек 4 қосылыс белгілі бір дәрежеде вирусқа қарсы белсенділікті көрсетті. АІР-28 қосылысы вирустың 100 инфекциялық дозасының $1,2 \log_2$ бақылау тобымен салыстырғанда тек максималды зерттелетін концентрацияда $1,85 \text{ мг/мл}$ репликациясын тежегені көрсетілген. АІР-18 қосылысы $0,065$ және $0,0325 \text{ мг/мл}$ концентрациядағы бақылау тобымен салыстырғанда $2,0 \log_2$ -де вирустың 100 жұқпалы дозасының репликациясын тежеді. $0,035 \text{ мг/мл}$ концентрациядағы АІР-24 қосылысы А/Н1N1 тұмауы вирусының 100 жұқпалы дозасын $2,0 \log_2$ -де, ал $0,0175$ және $0,0088 \text{ мг/мл}$ концентрациясында $1,0 \log_2$ -де тежейді. АІР-27 қосылысы вирустың $1,0 \log_2$ -де 100 жұқпалы дозасын басуға, ал АІР-29- $2,0 \log_2$ қосылысы тиісінше ең көп қолданылатын $4,75 \text{ мг/мл}$ және $0,08 \text{ мг/мл}$ концентрациясында ғана қабілетті.

АІР-15 қосылысын өндірудің шикізатты дайындау; реакцияны жүргізу; тұнбалау; өнімді бөліп алу; қаттау, орамдау, маркілеу – 5 кезеңнен тұратын технологиялық сызбанұсқасы жасалды. Өнім стандартталды. АІР-15 субстанциясы екі жыл аралығында $(25 \pm 2) \text{ }^\circ\text{C}$ температурада және салыстырмалы ылғалдылық $(60 \pm 5)\%$ болған жағдайда тұрақтылық көрсетті. Тышқандарға жасалған зерттеулер нәтижесінде субстанция улылығы төмен қосылысқа жатқызылды. АІР-15 субстанциясын тышқан массасына шаққанда 5000 мг/мл дозада енгізгенде жануар өлімі болған жоқ.

Қойылған тапсырмалардың толықтай орындалғандығын, яғни зерттеу нысандары мен химиялық реакцияларды таңдаудан бастап, мақсатты өнімдердің кеңістіктік құрылысын дәлелдеу және биологиялық белсенділігі жайлы мәліметтері сияқты көзделген фармакологиялық әсерлі қосылыстарды бағытты синтездеу, көзделген мақсаттарға қол жеткізу үшін қойылған стратегиялық және тактикалық амалдардың дұрыстығын жұмыстың нәтижелері дәлелдейді.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

- 1 Лазюк Я.Г., Лыскова Т.Н. "Принципы создания и оптимизации противомикробных препаратов: современные тенденции" // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2019. – Т.2, № 3. - С. 62-75.
- 2 Смирнов В.В., Иванова Е.К. "Роль биоинформатики в поиске новых противомикробных соединений" // Вестник Биохимии и Фармакологии. 2018. – Т. 4, № 1. - С. 48-55.
- 3 Петрова М.А., Иванов Д.С. "Методы дизайна и синтеза новых противомикробных препаратов" // Журнал фармакологии и фармакохимии. 2020. – Т. 7, № 2. - С. 105-115.
- 4 Григорьев А.Л., Кузнецова Т.П. "Механизмы действия и перспективы использования наночастиц в противомикробной терапии" // Нанотехнологии в медицине. 2017. - № 5. - С. 22-30.
- 5 Белова Н.С., Сидоренко И.В. "Биологически активные вещества растительного происхождения как источник новых противомикробных препаратов" // Журнал биохимии и фармакологии. 2019. – Т. 3, № 4. - С. 78-88.
- 6 Chopra I., Roberts M. Tetracycline Antibiotics: Mode of Action, Applications, Molecular Biology, and Epidemiology of Bacterial Resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* - 2001. - № 65(2). – P. 232-260.
- 7 Hu Y., Coates A.R. M. *Acinetobacter baumannii* Growth and Division Occur in the Absence of Nucleoid Segregation. *Frontiers in Microbiology.* - 2012. - № 3. - 478 p.
- 8 Chopra I., Schofield C., Everett M., O'Neill A., Miller K., Wilcox M., Frère J.-M., Dawson G., Kuhn C., Livermore D. Tetracyclines and Penicillins as Substrates of RND Transport Systems. *Antibiotics MDPI.* - 2017. - № 6(2) – 12 p.
- 9 Fernández L., Hancock R.E. W. Adaptive and Mutational Resistance: Role of Porins and Efflux Pumps in Drug Resistance. *Clinical Microbiology Reviews.* - 2012. - № 25(4) – P. 661-681.
- 10 Martins A., Spengler G., Rodrigues L., Viveiros M., Ramos J., Martins M., Couto I., Fähnrich E., Kern W. V., Amaral L. pH Modulation of Efflux Pump Activity of Multi-Drug Resistant *Escherichia coli*: Proteomic Study of the Bacterial Response to Ciprofloxacin. *Biology.* - 2015. - № 4 – P. 551-571.
- 11 Степанова Т.П., Гимпелевич Л.Л. Фторхинолоны в лечении инфекционных заболеваний. // Российский медицинский журнал. 2018. – Т. 26, № 1. - С. 67-72.
- 12 Козловская Л.В., Наумова Е.А., Нестерова Ю.В. Фторхинолоны - актуальные антибиотики в лечении инфекций у детей. // Педиатрия. 2019. - № 6. - С. 97-101.
- 13 Киреевская Т.Е., Романова Е.В., Зиновьева Е.И. Применение фторхинолонов в лечении инфекций мочевыводящих путей. // Урология. 2017. - № 4. - С. 52-58.

- 14 Ткаченко О.В., Кузнецова И.И. Фторхинолоны: механизмы действия и практическое применение в современной клинической практике. // Фармакотерапия. 2020. – Т.15, № 2. - С. 78-84.
- 15 Петров И.П., Соколова Л.М., Чернова Е.Н. Актуальные вопросы фармакокинетики и фармакодинамики фторхинолонов. // Фармакология и токсикология. 2018. – Т.21, № 3. - С. 44-49.
- 16 Иванова Н.С., Смирнов В.И. Антибактериальные препараты: классификация, механизмы действия, современные тенденции. // Журнал инфекционной патологии. 2019. – Т.5, № 2. - С. 31-39.
- 17 Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Ведьмина Е.А., Столярова Л.Г., Власован И.В., Серeda З.С. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. // Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2004. – 53 с.
- 18 Петров М.А., Козлов А.Б. Распространение резистентности к антибактериальным препаратам и методы ее преодоления. // Медицинский вестник. 2018. - № 4. - С. 55-62.
- 19 Григорьев П.И., Иванова Е.В. Новые перспективы в разработке антибактериальных препаратов на основе нанотехнологий // Наномедицина. 2020. – Т.3, № 1. - С. 18-27.
- 20 Констансы А. Синтез терпеноидных нитрозохлоридов: влияние реакционных условий на продуктивность реагентов и структуру продуктов // 2012. - Т. 88, № 7. - С. 229-237.
- 21 Ponomarev D.A., Ivanov P.A., Sidorov A.M. "Pharmacological Properties of Chlorhydrate of O-Benzoyloxime 1,2,5-Trimethyl-4-Piperidone" (In Russian: Фармакологические свойства хлоргидрата О-бензоилоксима 1,2,5-триметил-4-пиперидона). // Journal of Medicinal Chemistry. - 2015. – Vol. 20(3). – P. 112-120.
- 22 Kovalenko I.V., Petrov A.N., Popov S.V. "Chlorhydrate of O-Benzoyloxime 1,2,5-Trimethyl-4-Piperidone: Mechanism of Antagonistic Activity" (In Russian: Хлоргидрат О-бензоилоксима 1,2,5-триметил-4-пиперидона: механизм антагонистической активности). Pharmaceutical Sciences. - 2017. - Vol. 12(1). – P. 45-52.
- 23 Yoo D.H., Jo J.H., Choi J.S., Park C.K. "Optimization of 1,3-Dichloroacetone Oxime Acetate Production." // Korean Journal of Chemical Engineering. - 2002. – Vol. 19(2). – P. 280-283.
- 24 Bann G. "Acetylation of 1,3-dichloroacetone oxime." Bulletin of the World Health Organization. - 2008. - № 56(5). – P. 641-645.
- 25 Wang H., Chen Y., "Direct Synthesis of Oximes from Ketones Using Aqueous Hydroxylamine" в Advanced Synthesis & Catalysis. – 2016. – Vol. 358(4). – P. 579-584.

- 26 Jones M., Smith R., "Recent Advances in the Direct Oximation of Ketones" в Chemistry // A European Journal. - 2018. - Vol.24(52). – P. 13886 - 13895.
- 27 Шимулин А.Т., Алексеева Л.И. "Синтез и свойства оксимов" - Издательство "КМК". 2012. – С. 114-118.
- 28 Mehrotra K., Maity P.P., Pal S. "Primary Amine-Catalyzed Oxime Preparation from Ketones and Hydroxylamines: Scope and Mechanistic Insight" в журнале Organic Letters. – 2017. - Vol. 19(15). – P. 4074-4077.
- 29 Das S., Saha S., Kamila A. "Secondary Amine-Catalyzed Oximation of Aldehydes and Ketones in Water" в Organic Letters. – 2018. - Vol. 20(10). – P. 2866-2870.
- 30 Потапов И.С., Федосеева Т.А. "Оксимы как перспективные соединения для создания новых лекарственных препаратов" в журнале "Фармация". 2018. – Т. 67, №1. - С. 58-67.
- 31 Федотов А.В., Семенов В.П. "Исследование реакций оксимов в органическом синтезе" - Издательство "Лань". 2008. – С. 63-71.
- 32 Сергеев М.А., Ошовский В.И. "Химия амидоксимов: синтез, свойства, применение" - Издательство "Химия". 2001. – С. 97-103
- 33 Аминина В.А., Горский Л.П. "Современные методы синтеза и применения амидоксимов в органическом синтезе" в журнале "Химические вопросы". 2014. - № 5. - С. 82-90.
- 34 Поликарпов А.Н., Бухтин Л.В., Попов Л.С. "Исследование структуры амидоксимов методами ЯМР-спектроскопии" в журнале "Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология". 2010. - № 3. - С. 56-63.
- 35 Трофимова Е.В., Дьячков Д.В. "Применение амидоксимов в химии координационных соединений" в сборнике "Современные проблемы координационной химии". 2017. - С. 110-125.
- 36 Новиков И.К., Котов В.П. "Исследование методов получения простых эфиров оксимов" в журнале "Химия и технология веществ специального назначения". 2012. - № 3. - С. 45-52.
- 37 Павлов А.С., Сидорова Л.М. "Сравнительный анализ химических методов синтеза простых эфиров оксимов" в сборнике "Современные проблемы органической химии". 2015. - С. 76-89.
- 38 Русанов Н.Э., Лебедев О.В. "Синтез простых эфиров оксимов из алканалов" в журнале "Органическая химия". 2009. – Т. 7, №2. - С. 30-37.
- 39 Михеева Е.Л., Соколов Г.А. "Оксимы алканов: методы синтеза и применение" - Издательство "Наука", 2006. – С. 64-78.
- 40 Карпов В.Д., Григорьев С.П. "Применение эфиров оксимов в синтезе гетероциклических соединений" в журнале "Химическая фармакология". 2011. – Т.15, №4. - С. 112-120.

- 41 Smith J.D., Brown A.R. "Synthesis of Simple Oxime Esters from Aldehydes and Hydroxylamine" in *Journal of Organic Chemistry*. – 2010. - Vol. 75(5). – P. 1456-1462.
- 42 Johnson S.M., Lee C.H. "A Novel Method for the Synthesis of Simple Oxime Esters Using Microwave Irradiation" in *Synthetic Communications*. - 2015. - Vol.45(12). - P. 1547-1554.
- 43 Davis L.M., Patel R.K. "Green Synthesis of Simple Oxime Esters in Ionic Liquids" in *Green Chemistry Letters and Reviews*. - 2018. - Vol. 11(3). – P. 189-197.
- 44 Chen H., Wang L. "Transition Metal-Catalyzed Synthesis of Simple Oxime Esters via C-H Bond Activation" in *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2019. - Vol.361(8). – P.1523-1530.
- 45 Adams G.T., White P.J. "Enzymatic Synthesis of Simple Oxime Esters for Applications in the Flavor and Fragrance Industry" // in *Journal of Biocatalysis & Biotransformation*. – 2016. - Vol. 33(4). – P. 231-238.
- 46 Карлов Д.С., Иванова Н.П. "Синтез оксимов эфиров и их солей из алдегидов и кетонов" в журнале "Органическая химия". 2018. – Т.25, №4. – С. 521-530.
- 47 Смирнов А.И., Жукова Е.В. "Методы получения оксимов эфиров алканов и их солей в присутствии катализаторов" в сборнике "Современные проблемы органической химии". 2017. - С. 98-110.
- 48 Петров В.К., Сидорова Г.М. "Синтез и применение оксимов эфиров ацилированных кислот и их солей" - Издательство "Химия". 2016. – С. 84-90
- 49 Григорьева Н.А., Павлов И.С. "Сравнение различных методов синтеза оксимов эфиров и их солей" в журнале "Химические исследования". 2015. - №3. - С. 76-85.
- 50 Михайлов О.П., Соколова А.Н. "Исследование влияния различных условий реакции на получение оксимов их эфиров или солей" в сборнике "Актуальные проблемы органической химии". 2019. - С. 120-135.
- 51 Martin T.M., Janson A.M., Shipley J.B. "Antiarrhythmic Properties of Oxime Ether Derivatives in Ventricular Myocytes" // in *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. - 2012. - Vol. 60(3). – P. 201-208.
- 52 Chen L., Zhang H., Li W. "Enhancement of Anesthetic Effects by Hydrochloride Salts of Oxime Ether Compounds" // in *Anesthesiology Journal*. - 2017. - Vol.126(5). - 732-739.
- 53 Smith R.B., Jones K.D., Brown M.A. "Pain-Relieving Effects of Butenedioate Esters of Oxime Compounds in Animal Models" // in *Pain Research and Management Journal*. - 2015. - Vol.20(4). – P. 321-330.
- 54 Рубина К., Гаухман А., Лукевиц Э. О-метилирование оксимов гетероциклических альдегидов и кетонов в условиях трехфазного катализа // *Жур.орг.химия*, 1998. - Т. 34, Вып. 9. - С. 1418-1419.

- 55 Brown J.K., White A.B. "Synthesis of O-Acetoximes from Aldehydes Using Oxime Derivatization" in *Journal of Organic Chemistry*. - 2010. - Vol.75(8). – P. 2106-2113.
- 56 Smith M.P., Johnson L.C. "A Novel Method for the Preparation of O-Aryl Oximes from Aryl Hydroxylamines" in *Synthetic Communications*. - 2015. - Vol. 45(6). – P. 821-828.
- 57 Taylor R.E., Garcia S.M. "Green Synthesis of O-Alkoxy Oximes from Aldehydes in Ionic Liquids" in *Green Chemistry Letters and Reviews*. - 2018. - Vol.11(5). – P. 281-289.
- 58 Anderson H.R., Patel S.A. "Transition Metal-Catalyzed Synthesis of O-Aryl Oximes via C-H Bond Activation" in *Advanced Synthesis & Catalysis*. - 2019. - Vol. 362(3). – P. 502-509.
- 59 Wilson E.P., Adams G.R. "Enzymatic Synthesis of O-Aryl Oximes for Pharmaceutical Applications" // in *Journal of Biocatalysis & Biotransformation*. - 2016. - Vol. 34(2). – P. 98-105.
- 60 Иванов П.С. "Синтез и свойства производных оксимов" в журнале "Журнал органической химии". 2017. - Т.45, №2. - С. 112-120.
- 61 Смирнова Е.Л., Козлов Д.А. "Методы получения производных оксимов из альдегидов" в сборнике "Современные проблемы химии". 2014. - С. 76-85.
- 62 Соколов А.Н., Петрова И.В. "Производные оксимов: синтез, структура, свойства" - издательство "Наука". 2018. – С. 72-79.
- 63 Белова Н.Д., Михайлов И.К. "Сравнительный анализ различных методов синтеза производных оксимов" в журнале "Химические синтезы". 2016. - №4. - С. 210-225.
- 64 Карпов В.П., Сидоров Г.М. "Исследование катализированных реакций с участием оксимов для получения их производных" в сборнике "Актуальные проблемы органической химии". 2019. - С. 180-195.
- 65 Светлов А.В., Иванова Е.П. "Исследование синтеза и химических свойств N-винипирролов" в журнале "Журнал органической химии". 2015. - Т.32, №3. - С. 245-254.
- 66 Козлова М.С., Петров А.И. "Сравнительный анализ методов получения N-винипирролов" в сборнике "Современные проблемы органической химии". 2017. - С. 112-125.
- 67 Григорьев К.Д., Соколова Н.А. "Химические применения N-винипирролов в органическом синтезе" - издательство "Химия". 2018. – С. 83-88.
- 68 Белоконь Л.П., Сидоров Д.М. "Исследование физико-химических свойств N-винипирролов" в журнале "Химические исследования". 2016. - №2. - С. 98-107.
- 69 Михайлова И.В., Карпова Е.Л. "Биологическая активность N-винипирролов и их практическое применение" в сборнике "Актуальные вопросы химии". 2019. - С. 150-165.

- 70 Иванов П.К., Смирнова Е.Л. "Синтез ароматических гетероциклических соединений, изготовленных методами одномерной и многомерной хроматографии" в журнале "Химическая наука". 2016. – Т. 25. – С. 123-135.
- 71 Соколов А.Н., Петрова И.В. "Химические методы синтеза ароматических гетероциклических соединений из амина" в журнале "Современная органическая химия". 2017. - № 4. - С. 212-225.
- 72 Григорьев В.Н., Карпов Г.М. "Исследование химических свойств ароматических гетероциклических соединений в реакциях с альдегидами" в журнале "Химический синтез". 2018. - № 2. – С. 98-107.
- 73 Михайлов Д.С., Белова В.П. "Методы синтеза ароматических гетероциклических соединений с использованием металлоорганических катализаторов" в сборнике "Катализ и его применение". 2019. – С. 150-165.
- 74 Козлова Н.А., Сидоров М.Д. "Химические свойства ароматических гетероциклических соединений в реакциях с кислородсодержащими соединениями" в журнале "Органическая химия". 2015. – С. 76-85.
- 75 Padwa A., Pearson W. H. "Cycloaddition reactions of aziridines: applications to the synthesis of pyrroles" in Tetrahedron. - 2004. - Vol. 60(2). – P. 355-424.
- 76 Joule J.A., Mills K. "Heterocyclic Chemistry" in John Wiley & Sons, Chapter 4: Formation of Pyrroles via Aziridines. - 2010. – P. 56-62.
- 77 Katritzky A.R., Ramsden C.A. "Synthesis of pyrroles using aziridines as key intermediates" in Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2015. - Vol. 52(3). – P. 480-497.
- 78 Jennings M.P., Bellville D.J. "Aziridines as precursors in the synthesis of pyrrole derivatives" in Organic Letters. - 2012. - Vol. 14(8). – P. 1956-1959.
- 79 Gulevich A.V., Gevorgyan V. "Recent Advances in the Synthesis of Pyrroles via Aziridine Ring Expansion" in Organic & Biomolecular Chemistry. - 2018. - Vol.16(35). – P. 6501-6513.
- 80 Padwa A., Weingarten M.D. "Hetero- Diels–Alder Reactions of 2-Alkyl-2-Vinylaziridines as a Route to Pyrroles" in Organic Letters. - 2005. - Vol. 7(19). – P. 4241-4244.
- 81 Фурин Г.Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения // Новосибирск, Наука. - 2001. - С. 295-299.
- 82 O'Hagan D. "Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond" in Chemical Society Reviews. - 2008. - Vol. 37(2). – P. 308-319.
- 83 Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. "Fluorine in medicinal chemistry" in Chemical Society Reviews. 2008. - Vol. 37(2). – P. 320-330.
- 84 Jeschke P. "The unique role of fluorine in the design of active ingredients for modern crop protection" // in Chemistry – A European Journal. - 2010. - Vol.16(31). – P. 9364-9372.
- 85 Müller K., Faeh C., Diederich F. "Fluorine in pharmaceuticals: looking beyond intuition" in Science. - 2007. - Vol.317(5846). – P.1881-1886.

86 Wang J., Sánchez-Roselló M., Aceña J.L., del Pozo C., Sorochinsky A.E., Fustero S., Soloshonok V.A., Liu H. "Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs introduced to the market in the last decade (2001–2011)" in *Chemical Reviews*. - 2014. - Vol. 114(4). – P. 2432-2506.

87 Иванова А.С. "Применение фторсодержащих лекарственных препаратов в современной медицине" // *Журнал клинической фармакологии и фармакотерапии*. 2013. – Т.22, № 4. - С. 56-64.

88 Петров П.Н., Смирнова Е. Ю. "Исследование эффективности лекарственных средств с содержанием фтора в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта" // *Журнал гастроэнтерологии и гепатологии*. 2017. - № 3. - С. 78-86.

89 Кузнецова О.М., Соколов Д.В. "Фторсодержащие препараты в терапии заболеваний органов дыхания" // *Пульмонология*. 2015. – Т. 25, № 2. - С. 34-42.

90 Громова Н.И., Ильина Е.В. "Фармакологические особенности лекарственных препаратов с использованием фтора в педиатрии" // *Журнал педиатрии и детской хирургии*. 2018. – Т. 33, № 1. - С. 102-110.

91 Антонов И.А., Васильева О.С. "Фторсодержащие антибиотики: механизмы действия и клиническое применение" // *Журнал антимикробной терапии*. 2016. – Т. 23, № 4. - С. 67-76.

92 Wang C., Gesing T.M., Schöneich C. "Chemical Synthesis and Characterization of 5'-Fluororiboflavin." // *Journal of Organic Chemistry*. - 2008. - Vol.73(17). – P. 6793-6801.

93 Bashir Q., Campillo N.E., Wahid M.A., Khan A., Bushra R., Saleem R. "Fluorinated analogs of vitamin B2, riboflavin, and their antimicrobial activities." // *Journal of Fluorine Chemistry*. - 2017. - Vol.203. – P. 7-13.

94 Koike T., Izumi Y., Furukawa T., Lo K.-K., Wong W.-F., Tanaka F. "Synthesis and photophysical properties of riboflavin derivatives with substituted aromatic rings." *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2010. - Vol.20(22). – P. 6568-6571.

95 Kono H., Maruyama M., Hara RR, Kitachou S., Cho M., Kinoshita T. "Synthesis of a 4'-fluororiboflavin-derived bifunctional fluorescent probe for thiols." *Tetrahedron Letters*. - 2013. - Vol. 54(51). – P. 7004-7007.

96 Zou X., Rezanka T., Rezanka P. "A new hexafluoro riboflavin derivative" // *Journal of Fluorine Chemistry*. - 2008. - Vol. 129(11). – P. 1042-1048.

97 Katritzky A.R., Ramsden C.A. "Pyrroles from Ketoximes via Heterocyclic Ring Expansion" in *Journal of the American Chemical Society*. - 2014. - Vol.136(25). – P. 8995-8998.

98 Jones R.T., Smith L.P. "Scope and Mechanism of the Nazarov Cyclization of Ketoximes to Pyrroles" in *Organic Chemistry*. - 2019. - Vol. 84(6). – P. 1256-1263.

- 99 Gallucci J.C., White J.D. "Aziridines as Versatile Intermediates in the Synthesis of Pyrroles from Ketoximes and Acetylenes" in *Tetrahedron Letters*. - 2017. - Vol. 58(23). – P. 4624-4627.
- 100 Saito Y., Yamamoto Y. "Synthesis of Pyrroles from Ketoximes and Digalogenoethanes via Cascade Reaction" in *Journal of Organic Chemistry*. - 2010. - Vol.75(14). – P. 4872-4879.
- 101 Arun S., Reddy N.M. "A New Route to Pyrroles from Ketoximes and Digalogenoethanes under Mild Conditions" in *Synthetic Communications*. - 2014. - Vol.44(7). – P. 1082-1092.
- 102 Nguyen T.T., Nascimento V., & Piveteau B. Efficient Catalytic Hydroxylation of Aldehydes and Ketones. *Organic Letters*. - 2018. - Vol.20(9). – P. 2785-2789.
- 103 Darcel C., Henry F. Catalytic Hydroxylamine/Oxime Synthesis from Aldehydes and Ketones. *Synthesis*. - 2015. - Vol.47(4). – P. 507-516.
- 104 Rawal V.H., Krishnan B., Kostiuk S.L. De Novo Synthesis of Hydroxamic Acids: Catalytic Hydroxylation of Aldehydes. // *Journal of the American Chemical Society*. - 2016. - Vol.138(25). – P. 7848-7851.
- 105 Chowdhary A., Sharma C., Meis J., "Azole-resistant aspergillosis: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment." // *Journal of Infection*. – 2017. – P. 110-120.
- 106 Suresh A.K., Vasudha V., A comprehensive review on RPMI 1640 medium: Its composition, applications, and modifications. // *Journal of Cell Science & Therapy*. - 2019. - Vol.10(2). – P. 1-7.
- 107 Michael A., Pfaller M.D., Chairholder CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI. - 2002. – Vol. 22, №15. – 51 p.
- 108 Transatlantic taskforce on antimicrobial resistance (TATFAR). <http://www.cdc.gov/drugresistance/tatfar/index.html> September 2021. 27.04.2022.
- 109 Elisabeth Adams, Nimalan Arinaminpathy, John Fitzgerald Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendation. The review on antimicrobial resistance. – 2016. – 81 p.
- 110 Иванов П.Е., Сидоров А.В. Практическое применение метода Рида и Менча в лабораторной диагностике вирусных инфекций. // *Журнал вирусологии*. 2020. – Т.12, № 3. - С. 45-51.
- 111 Ковалева Н.С., Петров Д.И. Оценка эффективности метода Рида и Менча при исследовании вирусных штаммов. // *Медицинская микробиология и иммунология*. 2019. – Т.7, № 2. - С. 78-85.
- 112 Иванова Е.П., Смирнов В.Г. Применение метода МТТ-теста для оценки цитотоксичности в исследованиях на культуре клеток. // *Журнал клеточной биологии*. 2017. – Т.10, № 2. - С. 55-63.
- 113 Петров Д.М., Кузнецова Л.И. Метод МТТ-теста как инструмент оценки токсичности различных веществ in vitro. // *Журнал токсикологии*. 2020. – Т.5, № 1. - С. 20-27.

- 114 Иванов А.П., Смирнов В.Г. Применение однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для статистической обработки данных в медицинских исследованиях. // Журнал медицинской статистики. 2018. – Т.5, № 3. - С. 15-23.
- 115 Hayes A.F., Cai L. "Using heteroskedasticity-consistent standard error estimators in OLS regression: An introduction and software implementation." // Behavior Research Methods. – 2007. – Vol. 39(4). – P. 709-722.
- 116 Государственная фармакопея Республики Казахстан. – Алматы. Издательский дом «Жибек Жолы». – 2008. – Т.1. – 120 с.
- 117 European Pharmacopia. – 6-th edition. – Strasbourg: Council of Europe, 2007. – Vol. 1. – 1129 p.
- 118 Фармакопея Евразийского экономического союза. 2020. – Т. 1. – 568 с.
- 119 Galewicz-Walesa K., Pachuta-Stec A. The synthesis and properties of N-substituted amides of 1-(5-methylthio-1, 2, 4-triazol-3-yl) - cyclohexane-2-carboxylic acid // Medical Academy in Lublin. – 2003. – Vol. 9. – P. 118-125.
- 120 Kushwaha N., Saini R.K., Kushwaha S.K.S. Synthesis of some amide derivatives and their biological activity // International Journal of ChemTech Research. – 2011. – Vol. 3. – P. 203-209.
- 121 Firdaus Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells// International Journal of ChemTech Research. – 2017. – Vol. 10. – P. 27-33.
- 122 Szoke E., Lemberkovics E., Kursinszki L. Alkaloids Derived from Lysine: Piperidine Alkaloids // In Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes. – Berlin: Springer. - 2013. – P. 303-343.
- 123 Ахметова Г.С., Исаева У.Б., Пралиев К.Д., Датхаев У.М., Сейдахметова Р.Б., Сейлханов Т.М. Синтез и противомикробная активность амидов фторбензойных кислот // Химический журнал Казахстана. - 2020. - №2. - С. 248-256.
- 124 Plunkett A.O. Pyrrole, Pyrrolidine Pyridine, Piperidine and Azepine Alkaloids // Nat. Prod. Rep. – 1994. – Vol.11, № 6. – P. 581-590.
- 125 Warnho E.W. When piperidine was a structural problem // Bull. Hist. Chem. – 1998. – Vol. 22. – P. 29-34.
- 126 Butler M.S., Robertson A.A., Cooper M.A. Natural product and natural product derived drugs in clinical trials // Nat. Prod. Rep. – 2014. – Vol. 31, № 11. – P. 1612-1661.
- 127 Cordell G.A., Quinn-Beattie M.L., Farnsworth N.R. The Potential of Alkaloids in Drug Discovery // Phytother. Res. – 2001. – Vol. 15, № 3. – P. 183-205.
- 128 Arcaro C.A., Gutierrez V.O., Assis R.P., Moreira T.F., Costa P.I., Baviera A.M., Brunetti I.L. Piperine, a natural bioenhancer, nullifies the antidiabetic

and antioxidant activities of curcumin in streptozotocin-diabetic rats // PloS. One. – 2014. – Vol. 9, № 12. – P.1-21.

129 Hans-Joachim Bohm, David Banner, Stefanie Bendels, Manfred Kansy, Bernd Kuhn, Klaus Muller, Ulrike Obst-Sander, Martin Stahl. Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem*: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. – Weinheim. - 2004. – P. 102-108

130 Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age by Country and by Region, 2000-2016. Geneva, World Health Organization; 2018. <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. July 27, 2021. 18.03.2023.

131 Firdaus Husain D., Naid T., Soekamto N., Sumarna S., Islam M.F. Synthesis of piperidine and morpholine amides of ferrulic acid and their bioactivity against P-388 Leukemia cells. *Int. J. Chemtech Res.* - 2017. - Vol. 10. – P. 27-33.

132 Ахметова Г.С., Оспанова С.И., Султанова Д.А., Ю В.К., Садырбаева Ф.М., Пралиев К.Д. Синтез новых амидов циклопропанкарбоновой кислоты // Известия научно-технического общества «КАХАК». – 2016. – №4(55). – С. 24-30.

133 Исаева Ұ.Б., Ахметова Г.С., Пірәлиев Қ.Ж., Датхаев У.М., Сейдахметова Р.Б., Сейлханов Т.М. Фторбензой қышқылы амидтерінің синтезі және микробқа қарсы белсенділігі // Хим. журн. Казахстана - 2022. - № 2. - С. 80-91.

134 Исаева У.Б., Ахметова Г.С., Пралиев К.Д., Датхаев У.М. Синтез и противомикробная активность амидов фторбензойных кислот / Форум молодых ученых государств – участников СНГ «Наука без границ» в рамках программы мероприятий на пути к празднованию 300-летия Российской академии наук, г.Нижний Новгород, Российская Федерация. 2022. – 418 с.

135 Семина Н.А., Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудинина С.А., Страчунский Л.С., Стецюк О.У., Козлов Р.С., Эйдельштейн М.В., Ведьмина Е.А., Столярова Л.Г., Власован И.В., Середа З.С. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. // Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. – М., 2004. – 53 с.

136 Пралиев К.Д., Ю В.К., Поплавская И.А. Направленный синтез новых фармакологически активных веществ в ряду производных 4-этинил-4-гидроксипиперидина // Мат. 1-й Межд. конф. «Химия и биологическая активность азотистых гетероциклов и алкалоидов». М. 2001. – Т.1. - С. 484–489.

137 Пичхадзе Г.М., Кадырова Д.М., Насырова С.Р., Имашова Ш.О., Амиркулова М.К., Пралиев К.Д., Ю В.К., Ахметова Г.С., Амантаева А.К. Углубленное изучение местноанестезирующей активности производного пиперидина МАВ-134 // Вестник НАН РК - 2010. - №4. - С. 58-60.

138 Ахметова Г.С., Садырбаева Ф.М., Исаева У.Б., Пралиев К.Д., Сейлханов Т.М., Ю В.К., Султанова Д.А. Направленный синтез С- и N-

замещенных фенилоксипропинилпиперидинов с противомикробным действием // Вестник КарГУ, Серия Химия. 2017. - №3(87). - С. 56-63.

139 Akhmetova G.S., Issayeva U.B., Praliyev K.D., Korotetskaya N.V., Seilkhanov O.T. Synthesis of new derivatives of phenyloxypargyl piperidines // Chemical journal of Kazakhstan. - 2018. - №3. - P. 273-278.

140 Issayeva U.B., Akhmetova G.S., Datkhayev U.M., Omyrzakov M.T., Praliyev K.D., Samir A.R. The search for biologically active compounds in the series of N-ethoxyethylpiperidine derivatives // Eurasian Chemico-Technological Journal. – 2019. - Vol.21, №2. - P. 125-133.

141 Kuykendall R.J., Lockhart S.R. Microbroth dilution susceptibility testing of *Candida* species // Methods Mol. Biol. – 2016. – Vol. 1356. – P. 173–181. Вc

142 Liu S., Hou Y., Chen X., Gao Y., Li H., Sun S. Combination of fluconazole with non-antifungal agents: a promising approach to cope with resistant *Candida albicans* infections and insight into new antifungal agent discovery. // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2014. – Vol. 43. – P.395–402.

143 Патент РК на полезную модель РК № 4780 Гидрохлорид 1-(2-этоксиэтил)-4-адамантанкарбониллоксиопиперидина, обладающий антимикробной активностью / Ахметова Г.С., Исаева У.Б., Пралиев К.Д., Ильин А.И., Датхаев У.М., Коротецкий И.С., Зубенко Н.В., Кузнецова Т.В., Коротецкая Н.В., Джумагазиева А.Б., Искакбаева Ж.А., Омырзаков М.Т., Сейлханов Т.М. опубл. 26.06.2020, Бюл. № 25.

144 Патент РК на полезную модель РК № 4781 Гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-адамантанкарбониллоксиопиперидина, обладающий антимикробной активностью / Ахметова Г.С., Исаева У.Б., Пралиев К. Д., Ильин А. И., Датхаев У. М., Коротецкий И.С., Зубенко Н. В., Кузнецова Т. В., Коротецкая Н.В., Джумагазиева А. Б., Искакбаева Ж. А., Сейлханов Т.М. опубл. 26.06.2020, Бюл. № 25.

145 Фурин Г.Г. Фторсодержащие гетероциклические соединения// Новосибирск, Наука. - 2001. - С. 295-299

146 Hélène P.A., Mercier P.D., "Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology" // The book is about the use of the fluorine atom in medical chemistry and chemical biology. – 2008. – P. 145-153.

147 Исаева У.Б., Ахметова Г.С., Пралиев К.Д., Датхаев У.М., Омырзаков М.Т. Поиск новых местных анестетиков в ряду пиперидинсодержащих фторбензойных эфиров/ VIII Всероссийская конференция "Актуальные вопросы химической технологии и защиты окружающей среды" посвященная 60-летию ПАО «Химпром», г.Чебоксары, 16 -17 апрель, 2020 г. - 185 с.

148 Пралиев К.Д., Ю В. К., Ахметова Г.С. Синтез некоторых оксимов пиперидинового ряда // Изв. МОН РК, НАН РК, Серия хим. – 2000. - № 1. – С. 96-101.

149 Ахметова Г.С., Ибраимбек А.К., Садырбаева Ф.М., Отеш А.Ж., Ю В.К., Пралиев К.Д., Ильин А.И., Леонова Н.В., Сейлханов Т.М., Идрисова Р.

Фторбензоаты 1-(2-фенилэтил)-4-кетоксимпиперидина с противомикробной активностью // Изв. НТО «КАХАК». – 2015 - № 3.(50) - С. 4-9.

150 Пралиев К.Д., Ахметова Г.С., Исаева У.Б., Датхаев У.М., Омырзаков М.Т. Синтез и разработка биологически активных пиперидинкарбоновых кислот и их производных // Сборник научных трудов Международной научно-практической конференции «Тенденции, перспективы и инновационные подходы развития химической науки, производства и образования в условиях глобализации», г. Алматы. - 2021. - С. 47-48.

151 Исаева У.Б., Ахметова Г.С., Датхаев У.М., Омырзаков М.Т., Пралиев К.Д. Синтез биологически активных пиперидинкарбоновых кислот и их производных / XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, г. Санкт-Петербург. 2019. - 175 с.

152 Issayeva U.B., Akhmetova G.S., Datkhayev U.M., Omyrzakov M.T., Praliyev K.D. Synthesis of biologically active piperidincarbonic acids and their derivatives / XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry, Saint Petersburg. - 2019. – 146 p.

153 Иванов Д.П., Смирнов А.Г. Фармакологические особенности азацикланов и их эффективность в лечении заболеваний центральной нервной системы. // Журнал фармакологии. 2018. – Т.7, № 1. - С. 12-20.

154 Петрова Н.Н., Козлов И.В. Азацикланы как перспективные агенты в онкологии: механизмы действия и результаты клинических исследований. // Журнал онкологии. 2019. – Т.5, № 3. - С. 30-38.

155 Григорьева С.К., Николаева А.И. Высокая физиологическая активность азацикланов в лечении ревматологических заболеваний. // Журнал ревматологии. 2020. – Т. 8, № 2. - С. 45-52.

156 Сидорова Е.П., Попов Д.М. Применение азацикланов, производных пиперидина, в кардиологии: новые перспективы исследований. // Журнал кардиологии. 2021. – Т. 10, № 1. - С. 55-63.

157 Ковалев М.С., Семенова О.Н. Азацикланы в гастроэнтерологии: фармакологический анализ и клиническое применение. // Журнал гастроэнтерологии. 2018. – Т.6, № 4. - С. 70-78.

158 Петрова Е.Н., Сидоров И.А. Гетероорганические производные как потенциальные агенты противовирусной терапии: механизмы действия и перспективы применения. // Журнал медицинской химии. 2020. – Т.8, № 2. - С. 40-49.

159 Григорьева А.К., Николаева С.И. Противовирусная эффективность гетероорганических соединений: сравнительный анализ результатов клинических испытаний. // Журнал клинической фармакологии. 2018. – Т.6, № 3. - С. 55-63.

160 Spellberg B., Bartlett J. G., Gilbert, D. N. "The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett." // Clinical Infectious Diseases. – 2014. – Vol.59 (Suppl 2) – P. 71-75.

ҚОСЫМША А

Сынақ хаттамалары

Қазақстан Республикасының
Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі
«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
развития Республики Казахстан
АО «Научный центр противинфекционных
препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В.
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 262

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АІР-15 – гидрохлорид 1-бензил-4-(п-фторбензоилоксиимино)пиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партий:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	125
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	500

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова

Исполнитель: А. Джумагазиева
Старший научный сотрудник лаборатории
микробиологии
Проверил: Мамандар бөлімінің басшысы
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
«22» октября 2019 г.



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 263

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: AIP-16 – гидрохлорид 1-бензил-4-(м-фторбензилоксиимино)пиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партий:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний:
1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	125
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	500

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Митронова

Исполнитель: А. Джумагазиева заверяю
Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии
Мамандар белімінің басшысы
Проверил: И.О. Джумагазиева
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
«22» октября 2019 ж.

М.П. КАДР БӨЛІМІ
ОТДЕЛ КАДРОВ

Мырзабаева А.Н.
Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 264

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АИР-17 – гидрохлорид 1-бензил-4-(о-фторбензоилоксиимино)пиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	250
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	500

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова

Исполнитель: А. Мырзабаева қолын растаймын
Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии
Областық денсаулық сақтау басқармасы
Проверил: А.Б. Джумагазиева
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
«22» октября 2019 ж.



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 265

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: AIP-18 - гидрохлорид 1-бензил-4-(2,6-дифторбензилоксиимино)пиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА**
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1000

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель: *А. Мырзабаева*

Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии

Мырзабаева А.Н.

Проверил: *А. Джумагазиева*

И.о. заведующего лабораторией микробиологии

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытаний без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Қазақстан Республикасының
Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі
«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
развития Республики Казахстан
АО «Научный центр противоифекционных
препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 266

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: AIP-19 – гидрохлорид 1-бензил-4-(п-трифторметилбензоилоксимино)
пиперидина

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - Срок годности: -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. Количество партии: -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:63

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI,
на методы 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

испытаний: 2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of
Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	125

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель: А. Мырзабаева қолын растайтын
Старший научный сотрудник лаборатории
микробиологии
Мемлекеттік басшысы
Проверил: А.Б. Джумагазиева бөлімінің басшысы
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
И.о. начальника отдела кадров
КАДР
ОТДЕЛ
КАДРОВ

Мырзабаева А.Н.
Джумагазиева А.Б.

«22» Октября 2019 г.
Полная или частичная переписка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр
противоифекционных препаратов» запрещена.

Қазақстан Республикасының
Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі
«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
развития Республики Казахстан
АО «Научный центр противинфекционных
препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 267

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АІР-20 – гидрохлорид 1-бензил-4-(нафтилоксимино)пиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	2000
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	125

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью.

Исполнитель: А. Джумагазиева **колын растаймын**
Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии
Проверил: Мамандар бөлімінің басшысы
Начальник отдела кадров
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
«22» октября 2019 г.

Мырзабаева А.Н.
Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Қазақстан Республикасының
Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі
«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
развития Республики Казахстан
АО «Научный центр противинфекционных
препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 268

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: АР-21 – гидрохлорид 1-бензил-4-(адамтанкарбонилоксиимино)
пиперидина

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - Срок годности: -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. Количество партии: -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:64

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI,
на методы 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

испытаний: 2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of
Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	500
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	250

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова

Исполнитель: А. Мырзабаева колын растаймын
Старший научный сотрудник лаборатории
микробиологии

Проверил: Мамандар белімінің басшысы
И.о. заведующего лабораторией микробиологии

Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр
противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 269

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: АІР-22 – гидрохлорид 1-(2-этоксипиперидин)-4-(2,6-дифтор)
бензоилоксипиперидина

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - Срок годности: -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. Количество партий: -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:64

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI,
на методы 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

испытаний: 2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of
Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	2000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА**
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1000

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель: М. Мырзабаева колын растаймын
Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии
командар бөлімінің басшысы
Проверил: А. Джумагазиева начальник отдела кадров
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
«22» Октября 2019 г.

Мырзабаева А.Н.
Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытаний без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 270

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: АР-23 – гидрохлорид 1-(2-этоксипропил)-4-(п-трифторметил)
бензоилоксипиперидина

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - Срок годности: -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. Количество партии: -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:64

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	500
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	1000
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1000

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова

Исполнитель: А. Мырзабаева

Старший научный сотрудник лаборатории

микробиологии

Проверил: И.о. заведующего лабораторией микробиологии

«22» октября 2019 г.



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Қазақстан Республикасының
 Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрілігі
 «Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
 орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
 развития Республики Казахстан
 АО «Научный центр противинфекционных
 препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
 городок 60, Тел/факс: 266-52-29
 Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
 15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
 жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
 Академ городок 60, Тел/факс: 266-52-29
 Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
 от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
 Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 271

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АІР-24 - гидрохлорид 1-бензил-4-(п-трифторметил)бензоилоксипиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой prod. GMP №:** 64
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний:
 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
 2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	250
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА**
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	1000

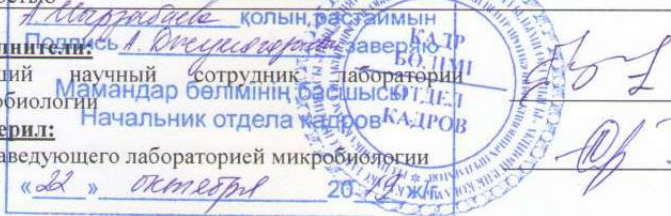
Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель:

Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии

Проверил:

И.о. заведующего лабораторией микробиологии



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 272

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АИР-25 – гидрохлорид 1-метил-4-карбокис-4-оксипиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 64
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-р	НА
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	НА

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель: Мырзабаева А.Н.

Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии

Проверил: Джумагазиева А.Б.

И.о. заведующего лабораторией микробиологии

Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 273

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: AIP-26 – гидрохлорид 1-метил-4-(о-фторбензоилокси)пиперидин-4-карбс
кислоты

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - **Срок годности:** -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партий:** -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 64

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	НА

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Исполнитель: А. Мырзабаева

Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии

Проверил: Начальник отдела кадров

И.о. заведующего лабораторией микробиологии

«22» октября 2019 г.

Полная или частичная перепечатка протокола испытаний без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 274

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»
Наименование продукции: АИР-27 – гидрохлорид 1-пропил-4-карбокси-4-оксиперидина
Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан
Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации
Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.
Серия, партия: - **Срок годности:** -
Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -
Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г
Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 64
Обозначение НД на продукцию: -
Обозначение НД на методы испытаний:
1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.
2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.
Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	НА

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью.

Исполнитель: А. Мырзабаева **колын растаймын**
Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии
Проверил: Джумагазиева **басшысы**
И.о. заведующего лабораторией микробиологии
Мамандар бөлімінің басшысы
Начальник отдела кадров
«22» октября 2019 г.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр противоиных препаратов» запрещена.

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60, Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 275

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: AIP-28 – гидрохлорид 1-бензил-4-циклопропанкарбонилксилопиперидин-4-карб
кислоты

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - **Срок годности:** -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. **Количество партии:** -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - **Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:** 63

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД на методы испытаний: 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	НА**
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	НА
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	НА

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной активностью

Подпись *А.Н. Мырзабаева* заверяю
Исполнитель: Старший научный сотрудник лаборатории микробиологии *А.Н. Мырзабаева*
Проверил: И.о. заведующего лабораторией микробиологии *А.Б. Джумагазиева*
 «22» октября 2019 г.

Полная или частичная перепечатка протокола испытаний без разрешения АО «Научный центр противинфекционных препаратов» запрещена.

Қазақстан Республикасының
Индустрия және инфрақұрылымдық даму министрлігі
«Инфекцияға қарсы препараттар ғылыми
орталығы» АҚ

Министерство индустрии и инфраструктурного
развития Республики Казахстан
АО «Научный центр противинфекционных
препаратов»

Мекен-жайы: Алматы қаласы, әл-Фараби даңғылы 75В, Академ
городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
15.12.2017 ж. ҚР техникалық реттеуіндегі Мемлекеттік
жүйесінің Реестрінде тіркелген

Адрес: г. Алматы, проспект аль-Фараби 75В,
Академ городок 60. Тел/факс: 266-52-29
Сертификат соответствия № KZ.7500947.07.03.04212
от 15.12.2017 г. Зарегистрирован в Реестре
Государственной системы технического регулирования РК

ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 276

от «22» октября 2019 г.

Количество листов 1

Лист 1 из 1

Заявитель: АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова»

Наименование продукции: АИР-29 – гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-циклопропанкарбонилосипипери
карбоновой кислоты

Изготовитель (страна, предприятие): АО «Институт химических наук им. А.Б. Бектурова», Казахстан

Вид испытаний: Определение минимальной бактерицидной и фунгицидной концентрации

Основание: Договор № 142, от 23.05.2019 г.

Серия, партия: - Срок годности: -

Дата начала и окончания анализа: 17.06.2019 г. – 31.08.2019 г. Количество партий: -

Количество пробы (выборки), доставленной на испытания: 0,2 г

Акт отбора образцов: - Накладная из отдела материалов GLP, GMP и готовой прод. GMP №:65

Обозначение НД на продукцию: -

Обозначение НД 1. CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI,
на методы 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.

испытаний: 2. CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of
Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.

Параметры окружающей среды: Температура 25 °С, влажность 60 %

Вид испытания	Обозначение НД на методы испытаний	Нормы НД	Тест-штаммы	Фактически полученные результаты, мкг/мл
Минимальная бактерицидная концентрация	CLSI M100-S25. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing / CLSI, 2015. – Vol.35 – No 3. – 236 p.	Минимальная подавляющая концентрация <i>in vitro</i> не должна превышать 2000 мкг/мл*	<i>Escherichia coli</i> ATCC 8739	1000
			<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-p	500
Минимальная фунгицидная концентрация	CLSI M27-A2. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeast. / CLSI, 2002. – Vol.22 – No 15. – 51 p.		<i>Candida albicans</i> ATCC 10231	НА**

Примечание: «*» - согласно Руководству по проведению доклинических исследований
лекарственных средств под общей редакцией А.Н. Миронова, «**» - не обладает антимикробной
активностью

Исполнитель: А. Мырзабаева колын растаймын

Старший научный сотрудник лаборатории

микробиологии

Проверил: А.Б. Джумагазиева басшысы

И.о. заведующего лабораторией микробиологии

«22» октября 2019 г.

Полная или частичная перепечатка протокола испытания без разрешения АО «Научный центр
противинфекционных препаратов» запрещена.



Мырзабаева А.Н.

Джумагазиева А.Б.

ҚОСЫМША Б

Ғылыми-зерттеу жұмысының актілері

УТВЕРЖДАЮ

Директор АО «Научный центр

противоинфекционных препаратов»,

Д. х. н., академик КазНАЕН

А.И. Ильин

2023 г.



АКТ

выполненных работ по исследованию:

«Проведение биологического скрининга новых гетероорганических производных, изучение образцов синтезированных соединений на противоинфекционную активность»

Определение антибактериальной и микотической активности нового гетероорганического производного, синтезированного в АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» и предоставленного под шифром АІР-15 – гидрохлорид 1-бензил-4-(п-фторбензоилоксиимино)пиперидина.

Образец был предоставлен в виде сухой субстанции. Данные по количеству активного вещества в субстанции предоставлены не были и в этой связи при приготовлении базовых растворов тестируемых веществ брали исходную субстанцию за 100 %.

Исследование антимикробной (бактериоцидной и бактериостатической) активности проводили согласно требованиям CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA, USA, 2018.

Исследование микотической (фунгицидной и фунгистатической) активности проводили согласно требованиям CLSI. Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA, USA, 2017.

Изучение комбинированного действия гетероорганических производных с веществами сравнения (амоксициллин, гентамицина сульфат, нистатин) осуществляли классическим методом «Checkerboard» в соответствии с Eliopoulos G. and Moellering R. Antimicrobial combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th ed., Baltimore, MD, USA. pp. 331-396, 1996.

Минимальной бактерицидной (фунгицидной) концентрацией считали наименьшую концентрацию, которая подавляла полный рост тест-штамма. Минимальной бактериостатической (фунгиостатической) концентрацией считали концентрацию гетероорганических производных, которая задерживала рост тест-штамма.

Скрининг нового гетероорганических производных на противоионфекционную активность был осуществлен на рекомендованных чувствительных тест-штаммах, которые были получены из коллекции типовых культур (АТСС, США): *Staphylococcus aureus* АТСС 6538-Р, *Candida albicans* АТСС 10231, *Escherichia coli* АТСС 8739.

Изучение комбинированного действия нового гетероорганического производного было осуществлено на мультирезистентных формах типовых культур *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 и *Escherichia coli* АТСС ВАА-196.

АІР-15 не растворим в водных растворах, в этой связи были применены растворители – спирт этиловый и DMSO, соответственно.

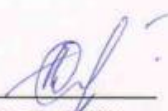
Установлено, что гетероорганическое производное АІР-15 подавляет рост тест-штамма *S. aureus* АТСС 6538-Р в концентрации 125 мкг/мл, *E. coli* АТСС 8739 в концентрации 2000 мкг/мл. Фунгицидная концентрация АІР-15 составила 500 мкг/мл, фунгистатическая активность - 250 мкг/мл.

В отношении мультирезистентного штамма *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 установлена бактерицидная активность у АІР-15 в концентрации 31 мкг/мл.

Взаимное усиление антимикробной активности проявляющегося в виде синергизма в отношении *Staphylococcus aureus* АТСС ВАА-39 наблюдается при совместном действии комбинаций АІР-15 с гентамицином и АІР-15 с амоксициллином.

Исполнители:

зав. лаб. микробиологии



А.Б. Джумагазиева

подпись, дата

зам. зав. лаб. микробиологии



Ж.А. Искакбаева

подпись, дата

УТВЕРЖДАЮ

Директор АО «Научный центр

противоинфекционных препаратов»,

Д. х. н., академик КазНАЕН

А.И. Ильин

2023 г.



АКТ

выполненных работ по исследованию:

«Проведение биологического скрининга новых гетероорганических производных, изучение образцов синтезированных соединений на противоинфекционную активность»

Определение антибактериальной и микотической активности нового гетероорганического производного, синтезированного в АО «Институт химических наук имени А.Б. Бектурова» и предоставленного под шифром АИР-16 – гидрохлорид 1-бензил-4-(м-фторбензилоксиимино)пиперидина.

Образец был предоставлен в виде сухой субстанции. Данные по количеству активного вещества в субстанции предоставлены не были и в этой связи при приготовлении базовых растворов тестируемых веществ брали исходную субстанцию за 100 %.

Исследование антимикробной (бактерицидной и бактериостатической) активности проводили согласно требованиям CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; 11th ed. CLSI standard M07. Wayne, PA, USA, 2018.

Исследование микотической (фунгицидной и фунгистатической) активности проводили согласно требованиям CLSI. Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 4th ed. CLSI standard M27. Wayne, PA, USA, 2017.

Изучение комбинированного действия гетероорганических производных с веществами сравнения (амоксциллин, гентамицина сульфат, нистатин) осуществляли классическим методом «Checkerboard» в соответствии с Eliopoulos G. and Moellering R. Antimicrobial combinations. In Antibiotics in Laboratory Medicine. 4th ed., Baltimore, MD, USA. pp. 331-396, 1996.

1

Минимальной бактерицидной (фунгицидной) концентрацией считали наименьшую концентрацию, которая подавляла полный рост тест-штамма. Минимальной бактериостатической (фунгиостатической) концентрацией считали концентрацию гетероорганических производных, которая задерживала рост тест-штамма.

Скрининг нового гетероорганических производных на противои инфекционную активность был осуществлен на рекомендованных чувствительных тест-штаммах, которые были получены из коллекции типовых культур (ATCC, США): *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Candida albicans* ATCC 10231, *Escherichia coli* ATCC 8739.

Изучение комбинированного действия нового гетероорганического производного был осуществлен на мультирезистентных формах типовых культур *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39 и *Escherichia coli* ATCC ВАА-196.

АІР-15 не растворим в водных растворах, в этой связи были применены растворители – спирт этиловый и DMSO, соответственно.

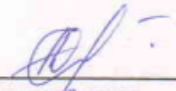
Установлено, что гетероорганическое производное АІР-16 подавляет рост тест-штамма *S. aureus* ATCC 6538-P в концентрации 125 мкг/мл, *E. coli* ATCC 8739 в концентрации 2000 мкг/мл. Фунгицидная концентрация АІР-16 составила 500 мкг/мл.

В отношении мультирезистентного штамма *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39 установлена бактерицидная активность у АІР-16 в концентрации 63 мкг/мл.

Взаимное усиление антимикробной активности проявляющегося в виде синергизма в отношении *Staphylococcus aureus* ATCC ВАА-39 наблюдается при совместном действии комбинаций АІР-16 с гентамицином и АІР-16 с амоксициллином.


Исполнители:

зав. лаб. микробиологии


подпись, дата

А.Б. Джумагазиева

зам. зав. лаб. микробиологии


подпись, дата

Ж.А. Искакбаева

ҚОСЫМША В

Енгізу туралы актілер

Келісілді:

«Ә.Б. Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ бас директоры, х.ғ.к.



Фишер Д.Е.

2020 ж.

«С.Ж.Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университетінің» докторанты Ұ.Б. Исаеваның философия докторы (PhD) дәрежесін алу үшін ұсынылған «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» тақырыбындағы диссертациялық зерттеу нәтижелерін өндірістік процесіне енгізу туралы акт

АКТ

Комиссия құрамында «Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ, «Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы» зертханасының меңгеруші міндетін атқарушы профессор Ю Валентина Константиновна;

Ғылыми қызметкерлер: PhD, Ибраева Сымбат Сериковна;

К.х.н., Тен Асель Юрьевна;

«С.Ж.Асфендияров атындағы қазақ ұлттық медицина университетінің» университетінің докторанты Ұ.Б. Исаеваның «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау» тақырыбындағы ұсынылған диссертациялық зерттеуінің материалдары «Ә.Б.Бектұров атындағы химия ғылымдары институты» АҚ «Синтетикалық және табиғи дәрілік заттар химиясы» зертханасының басты бағыттары бойынша, атап айтқанда қолданбалы медицина мен ветеринария саласында (бактерияға қарсы, микробқа (фунгицидтік) қарсы, инфекцияға қарсы және т.б. заттар) сондай-ақ ерекше полифункционалды гетероорганикалық жүйелердің молекулалық дизайнын жасаудың жаңа әдістерін табу, химиялық құрылым және стереохимиясын зерттеп, құрылым-белсенділік арасындағы байланысты анықтау бағыттары бойынша пайдаланылатындығы туралы осы актіні жасады.

Комиссия төрайымы

Ю В.К.

Комиссия мүшелері

Ибраева С.С.

Тен А.Ю.

«У Т В Е Р Ж Д А Ю»

Директор АО «НЦП»

 А.И. Ильин

« ___ » _____ 2023

АКТ

о внедрении основных результатов диссертационной работы PhD докторанта НАО «Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова» Исаевой Ұлжалғас Бақытжанқызы

Тема PhD диссертационной работы: «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау»

Наименование предложения для внедрения: внедрение технологии получения субстанции гидрохлорид 1-бензил-п-фторбензоилоксикетоксимпиперидина (AIP-15).

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова», специальность 6D074800 - «Технология фармацевтического производства» PhD докторант Исаева Ұлжалғас Бақытжанқызы.

Область применения: технология фармацевтического производства, фармация, технология лекарственных форм.

Форма внедрения: Основные результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность Научного Центра. Способ получения субстанции AIP – 15.

Эффективность внедрения: С целью введения одного, двух и трех атомов фтора, нафтоилокси группы и фрагмента адамантана в структуры пиперидинов, а также с целью выяснения влияния на противомикробную активность соединений ацилированием полученного кетоксима 1-бензил-4-оксопиперидина 4-фтор-бензоилхлоридом, 3-фтор-бензоилхлоридом, 2-фтор-бензоилхлоридом, 2,6-дифторбензоилхлоридом, 4-(трифторметил)


бензоилхлоридом синтезированы гидрохлориды сложных эфиров фторбензойных кислот, а также ацилированием N-бензилпиперидинкетоксима нафтоилхлоридом и адамантанкарбонилхлоридом получены соответствующие гидрохлориды сложных эфиров нафтойной и адамантанкарбоневой кислот.

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет

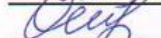
Ответственные за внедрение, исполнитель:

От НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова» От АО «НЦПП»

Научные консультанты:

 д.фарм.н., проф. Датхаев У.М.

 д.х.н. Ахметова Г.С.

 PhD, Омырзаков М.Т.

« ___ » _____ 2023 г.

Директор:

 д.х.н., А.И. Ильин

« ___ » _____ 2023 г.

Исполнитель:

PhD докторант У.Б. Исаева

« ___ » _____ 2023 г.

QAZAQSTAN RESPUBLIKASY DENSAÝLYQ
SAQTAÝ MINISTERLIGINIŇ

«MASGUT AIQYMBAEV ATYNDAGY ASA
QAYIPTI INFEKSIALAR ULTTYQ ĞYLYMI
ORTALYGY»

SHARYASHYLYQ JURGIZY QUQYGYNDAGY
RESPUBLIKALYQ MEMLEKETTİK
KASIPORNY

050054 Almaty qalasy, Jahanger k-si, 14
Tel. +7 (727) 223-38-21
E-mail: info@nncooi.kz
NNSCEDI-1@nscedi.kz



РЕСПУБЛИКАНСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
ПРЕДПРИЯТИЕ
НА ПРАВЕ ХОЗЯЙСТВЕННОГО ВЕДЕНИЯ

«НАЦИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ОСОБО ОПАСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
ИМЕНИ МАСГУТА АЙКИМБАЕВА»

МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

050054 г. Алматы, ул. Жахангер, 14
Тел. +7 (727) 223-38-21
E-mail: info@nncooi.kz
NNSCEDI-1@nscedi.kz

№ _____

АКТ

Внедрения результатов научно-исследовательской работы Фармацевтическое предприятие: ННЦООИ имени М.Айкимбаева

Наименование предложения: оптимизация и внедрение технологии получения субстанции 1-бензил-4-(*n*-фторбензоилоксиимино)пиперидин гидрохлорид

Тема PhD диссертационной работы: «Пиперидин құрамды күрделі эфирлер және фторбензойлы қышқылдардың амидтері негізінде биологиялық белсенді субстанцияны химиялық жасау»

Учреждение, автор: НАО «Казахский Национальный медицинский университет имени С.Д.Асфендиярова», специальность 6D074800 «Технология фармацевтического производства» PhD докторант Исаева Улжалгас Бакытжанкызы

Область применения: технология фармацевтического производства, фармация, технология лекарственных форм.

Форма внедрения: разработка лекарственной формы высокоэффективного противомикробного препарата субстанции под шифром АІР-15.

Эффективность внедрения: С целью введения одного, двух и трех атомов фтора в структуры пиперидинов, а также с целью выяснения влияния на противомикробную активность соединений ацилированием полученного кетоксима 1-бензил-4-оксопиперидина 4-фтор-бензоилхлоридом (АІР-15), 3-фтор-бензоилхлоридом, 2-фтор-бензоилхлоридом, 2,6-дифторбензоилхлоридом, 4-(трифторметил)бензоилхлоридом получены гидрохлориды сложных эфиров фторбензойных кислот.

Предложения и замечания учреждения, осуществляющего внедрение: Нет

Генеральный директор



Т.К.Ерубаяев

ҚОСЫМША Г

Пайдалы модельге патенттер және нормативтік құжат

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ **РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН**

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ
PATENT
№ 4780

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2019/0564.2

(22) 20.06.2019

Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдер мемлекеттік тізілімінде тіркеу күні / Дата регистрации в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан / Date of the registration in the State Register of Utility Models of the Republic of Kazakhstan: 12.03.2020

(54) Антимикробтық белсенділігі бар 1-(2-этоксизтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидиннің гидрохлориді
Гидрохлорид 1-(2-этоксизтил)-4-адамантанкарбонилоксипиперидина, обладающий антимикробной активностью
Hydrochloride 1-(2-ethoxyethyl)-4-adamantan carboniloxy piperidine having antimicrobial activity

(73) "А.Б. Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты" акционерлік қоғамы (KZ); "Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы" акционерлік қоғамы (KZ); "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ) Акционерное общество "Институт химических наук им. А.Б. Бектұрова" (KZ); Акционерное общество "Научный центр противоинфекционных препаратов" (KZ); Некоммерческое акционерное общество "Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова" (KZ) "A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences" Joint-Stock Company (KZ); "Scientific Center of Anti-Infective Preparations" Joint-Stock Company (KZ); "S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University" Non-Commercial Joint-Stock Company (KZ)

(72) Ахметова Гульмира Сериковна (KZ) Исаева Улжалгас Бахытжановна (KZ) Пралиев Калдыбай Джайлопович (KZ) Ильин Александр Иванович (KZ) Датхаев Убайдилла Махамбетович (KZ) Коротетский Илья Сергеевич (KZ) Зубенко Наталья Викторовна (KZ) Кузнецова Татьяна Валерьевна (KZ) Коротецкая Надежда Васильевна (KZ) Джумагазиева Ардак Бисенбаевна (KZ) Искакбаева Жанар Алибаевна (KZ) Омырзақов Манас Токтасынович (KZ) Сейлханов Тулеген Муратович (KZ)	Akhmetova Gulmira Serikovna (KZ) Issayeva Ulzhalgas Bakhytzhonovna (KZ) Praliyev Kaldybay Dzhaylovovich (KZ) Ilyin Aleksandr Ivanovich (KZ) Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ) Korotetskiy Ilya Sergeevich (KZ) Zubenko Natalya Viktorovna (KZ) Kuznetsova Tatyana Valeryevna (KZ) Korotetskaya Nadezhda Vasilyevna (KZ) Jumagazyeva Ardak Bisenbayevna (KZ) Iskakhbayeva Zhanar Alibayevna (KZ) Omyrzakov Manas Toktasynovich (KZ) Seilkhanov Tulegen Muratovich (KZ)
---	---



ЭЦҚ кол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed by EDS

Е. Куантыров
Е. Куантыров
Y. Kuantyrov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ



РЕСПУБЛИКА КАЗАХСТАН

REPUBLIC OF KAZAKHSTAN

ПАТЕНТ PATENT

№ 4781

ПАЙДАЛЫ МОДЕЛЬГЕ / НА ПОЛЕЗНУЮ МОДЕЛЬ / FOR UTILITY MODEL



(21) 2019/0565.2

(22) 20.06.2019

Қазақстан Республикасы Пайдалы модельдер мемлекеттік тізілімінде тіркеу күні / Дата регистрации в Государственном реестре полезных моделей Республики Казахстан / Date of the registration in the State Register of Utility Models of the Republic of Kazakhstan: 12.03.2020

(54) Антимикробтық белсенділігі бар 1-(3-этоксипропил)-4-адамантанкарбонилноксипиперидиннің гидрохлориді
Гидрохлорид 1-(3-этоксипропил)-4-адамантанкарбонилноксипиперидина, обладающий антимикробной активностью
Hydrochloride 1-(3-ethoxypropyl)-4-adamantanhan carbonyloxypiperidine having antimicrobial activity

(73) "А.Б. Бектуров атындағы Химия ғылымдары институты" акционерлік қоғамы (KZ); "Инфекцияға қарсы препараттардың ғылыми орталығы" акционерлік қоғамы (KZ); "С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті" коммерциялық емес акционерлік қоғамы (KZ)
Акционерное общество "Институт химических наук им. А.Б. Бектурова" (KZ); Акционерное общество "Научный центр противоиных препаратов" (KZ); Некоммерческое акционерное общество "Казахский национальный медицинский университет имени С. Д. Асфендиярова" (KZ)
"A.B. Bekurov Institute of Chemical Sciences" Joint-Stock Company (KZ); "Scientific Center of Anti-Infective Preparations" Joint-Stock Company (KZ);
"S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University" Non-Commercial Joint-Stock Company (KZ)

(72) Ахметова Гульмира Сериковна (KZ)
Исаева Улжалгас Бахытжановна (KZ)
Пралиев Калдыбай Джайлович (KZ)
Ильин Александр Иванович (KZ)
Датхаев Убайдила Махамбетович (KZ)
Коротецкий Илья Сергеевич (KZ)
Зубенко Наталья Викторовна (KZ)
Кузнецова Татьяна Валерьевна (KZ)
Коротецкая Надежда Васильевна (KZ)
Джумагазиева Ардак Бисенбаевна (KZ)
Искакбаева Жанар Алибаевна (KZ)
Сейлханов Тулеген Муратович (KZ)

Akhmetova Gulmira Serikovna (KZ)
Issayeva Ulzhalgas Bakhytzhonovna (KZ)
Praliyev Kaldybay Dzhaulyovich (KZ)
Ilyin Aleksandr Ivanovich (KZ)
Datkhayev Ubaidilla Makhambetovich (KZ)
Korotetskiy Ilya Sergeevich (KZ)
Zubenko Natalya Viktorovna (KZ)
Kuznetsova Tatyana Valeryevna (KZ)
Korotetskaya Nadezhda Vasilyevna (KZ)
Jumagazyeva Ardak Bisenbayevna (KZ)
Iskakhayeva Zhanar Alibayevna (KZ)
Seilkhanov Tulegen Muratovich (KZ)



ЭЦҚ қол қойылды
Подписано ЭЦП
Signed by EDS

Е. Куантыров
Е. Куантыров
Y. Kuantyrov

«Ұлттық зияткерлік меншік институты» РМК директоры
Директор РГП «Национальный институт интеллектуальной собственности»
Director of the «National Institute of Intellectual Property» RSE

Келісілді:

«Ә.Б. Бектұров атындағы химия
ғылымдары институты» АҚ бас
директоры, х.ғ.к.



Фишер Д.Е.

2020 ж.

ЭКСПЕРТИЗА ӨТКІЗІЛДІ

ҚР ДСМ «Дәрілік заттарды,
медициналық мақсаттағы
бұйымдарды және медицина
техникасын сараптау ұлттық
орталығы» ШЖҚ РМК

«__» _____ 202 ж.

БҰЙРЫҚ

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау Министрлігінің
медициналық және
фармацевтикалық іс-шараларды
бақылау комитетінің

«__» _____ 202 ж.

№ _____

НОРМАТИВТІК ҚҰЖАТ

(ЖОБА)

Дәрілік субстанция атауы

АІР-15

ХПА: 1-бензил-4-(п-фтор-бензоилоксиимино)пиперидин гидрохлориді

Өндіруші кәсіпорын атауы мен мемлекеті

«Ә.Б. Бектұров атындағы Химия Ғылымдары Институты» АҚ
Тіркеу куәлігі иесінің атауы мен мемлекеті

«Ә.Б. Бектұров атындағы Химия Ғылымдары Институты» АҚ

Қаттаған кәсіпорын атауы мен мемлекеті

«Ә.Б. Бектұров атындағы Химия Ғылымдары Институты» АҚ

НҚ ҚР 42 –

Енгізу уақыты басталды

Алғашқы рет енгізілуде

«__» _____ 202 ж.

Жарамды уақыты

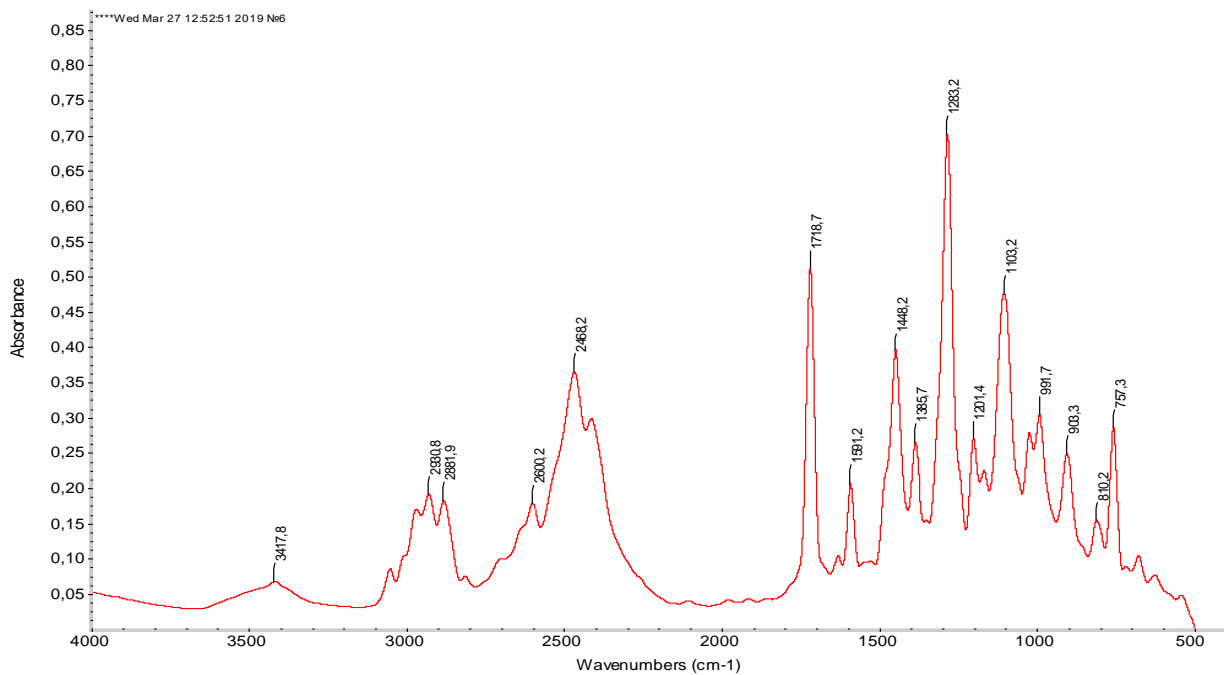
«__» _____ 202 ж.

РЕСМИ БАСЫЛЫМ

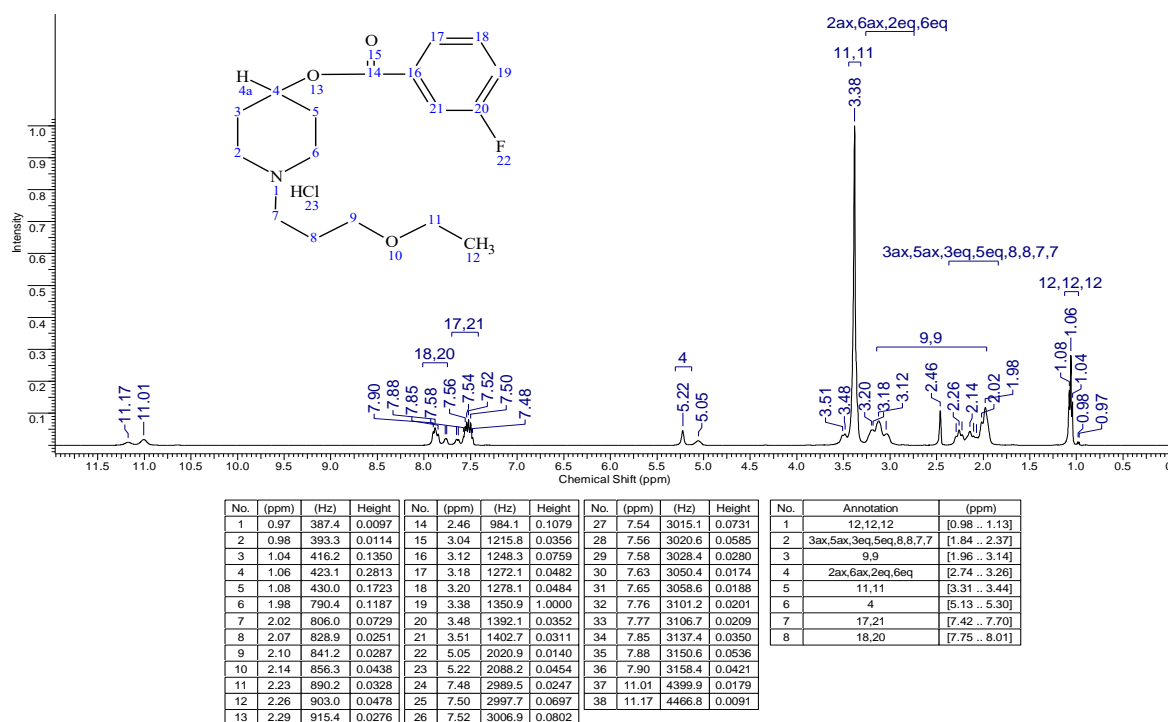
КӨБЕЙТУГЕ БОЛМАЙДЫ

ҚОСЫМША Д

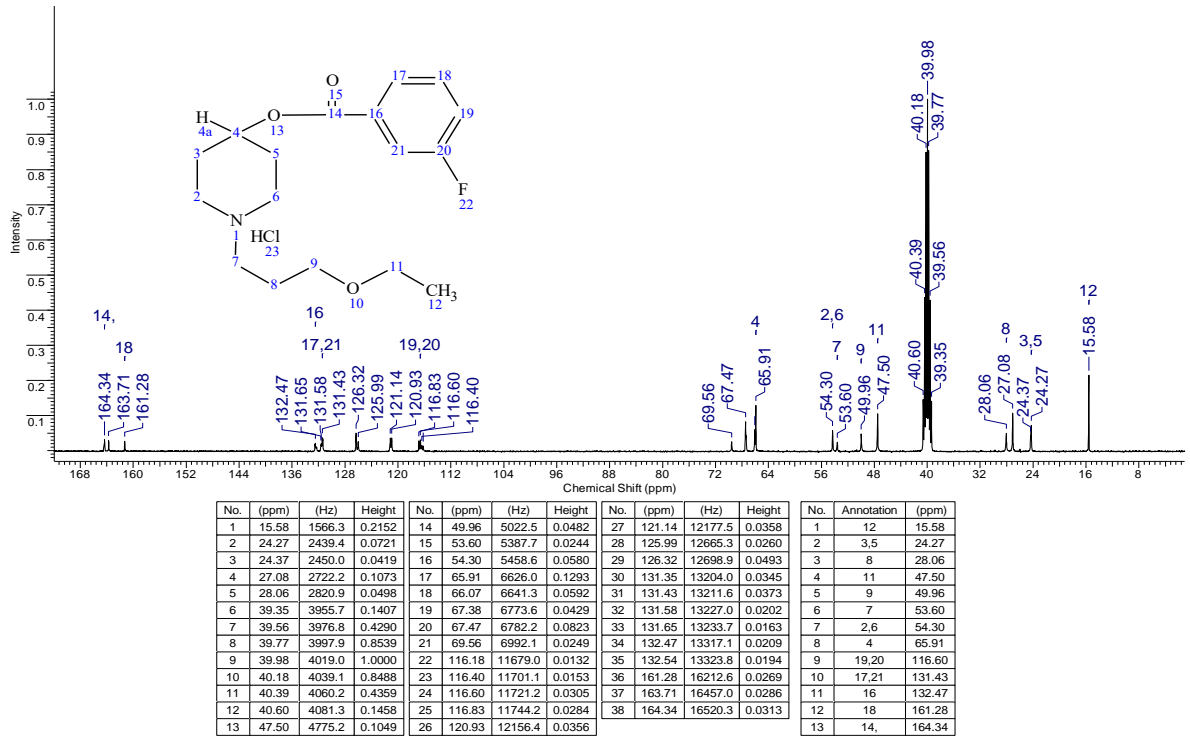
Химиялық жолмен алынған қосылыстардың ИҚ, ЯМР спектрлері



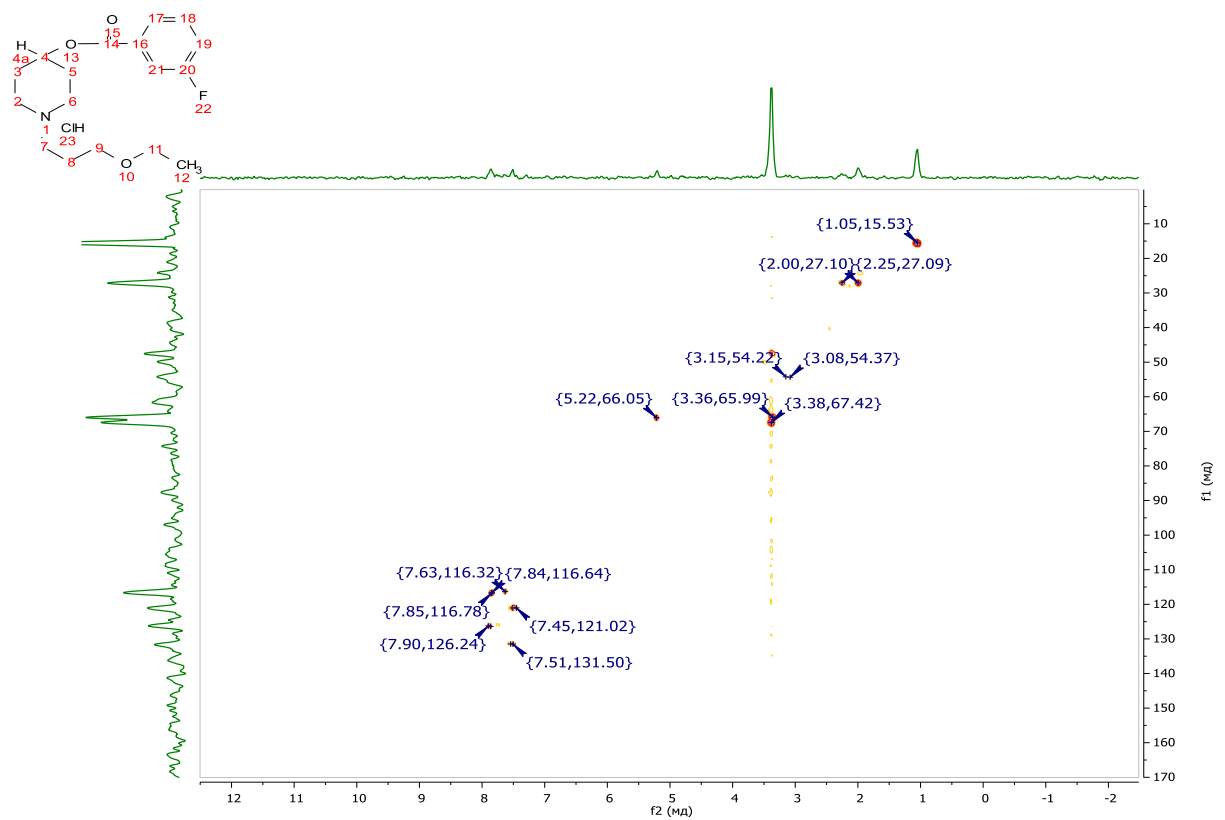
Сурет Д.1 – 2.29 қосылысының ИҚ спектрі



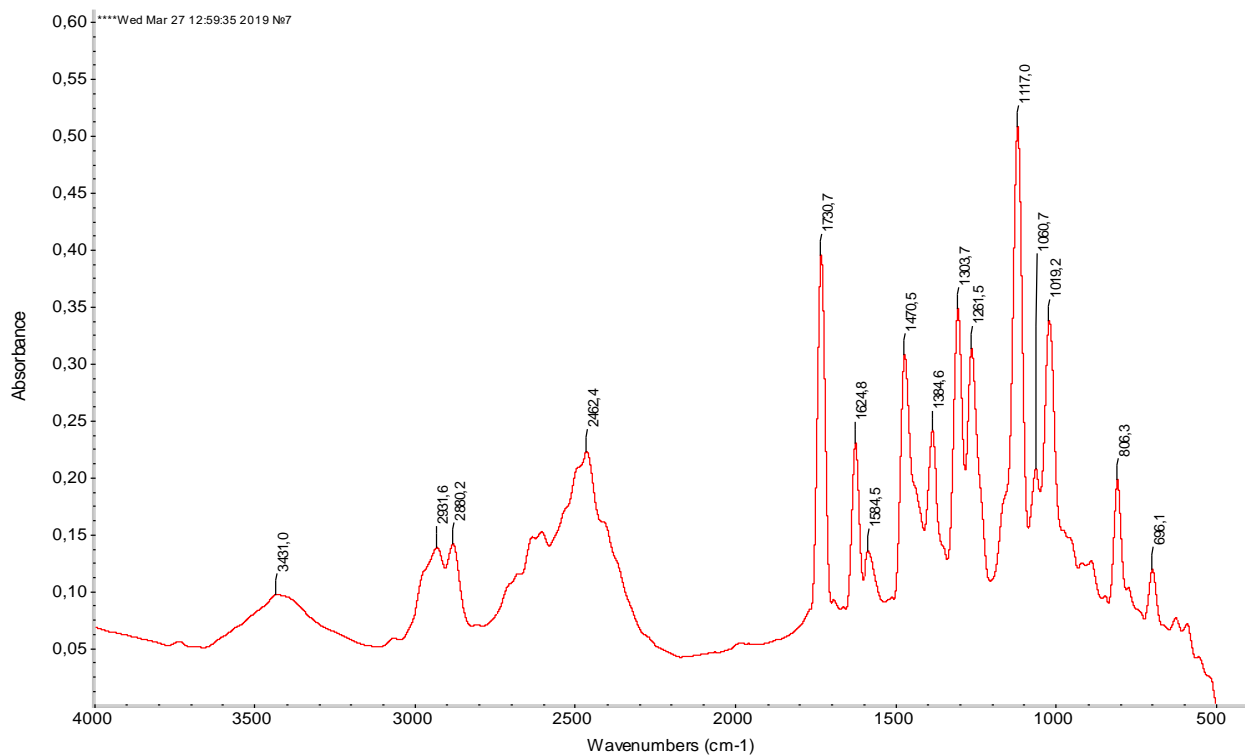
Сурет Д.2 – 2.29 қосылысының ¹H спектрі



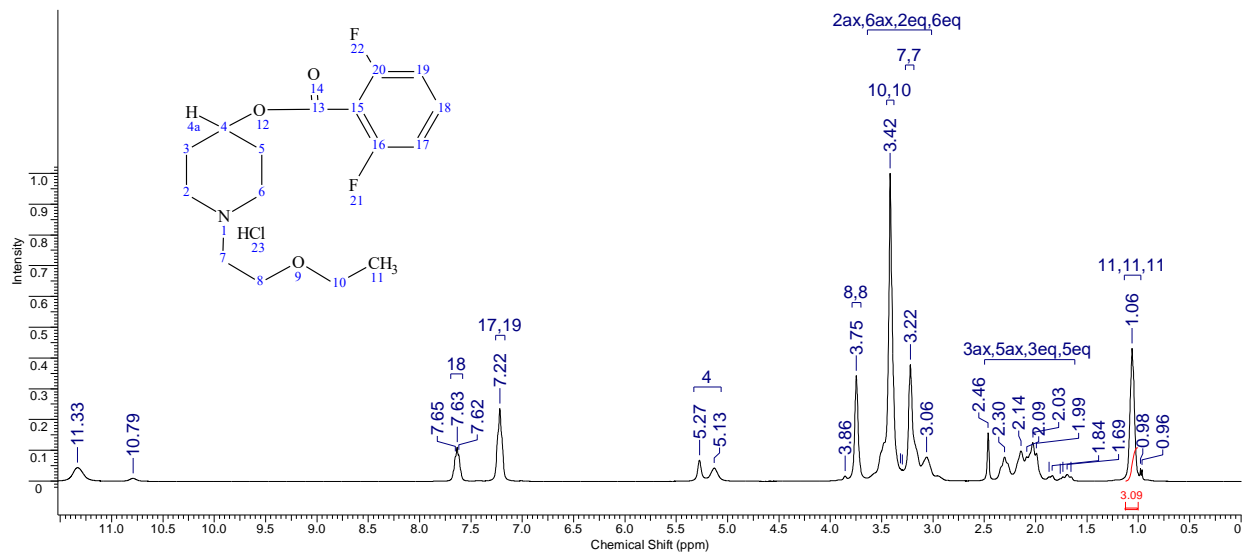
Сурет Д.3 – 2.29 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.4 – 2.29 қосылысының НМҚС спектрі

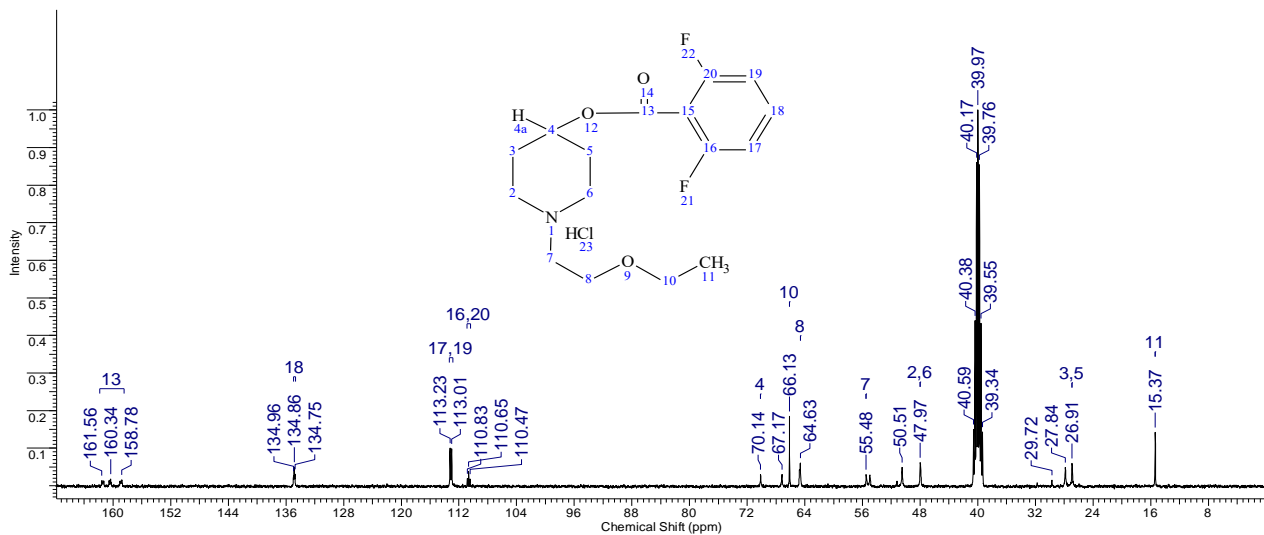


Сурет Д.5 – 2.30 қосылысының ИҚ спектрі



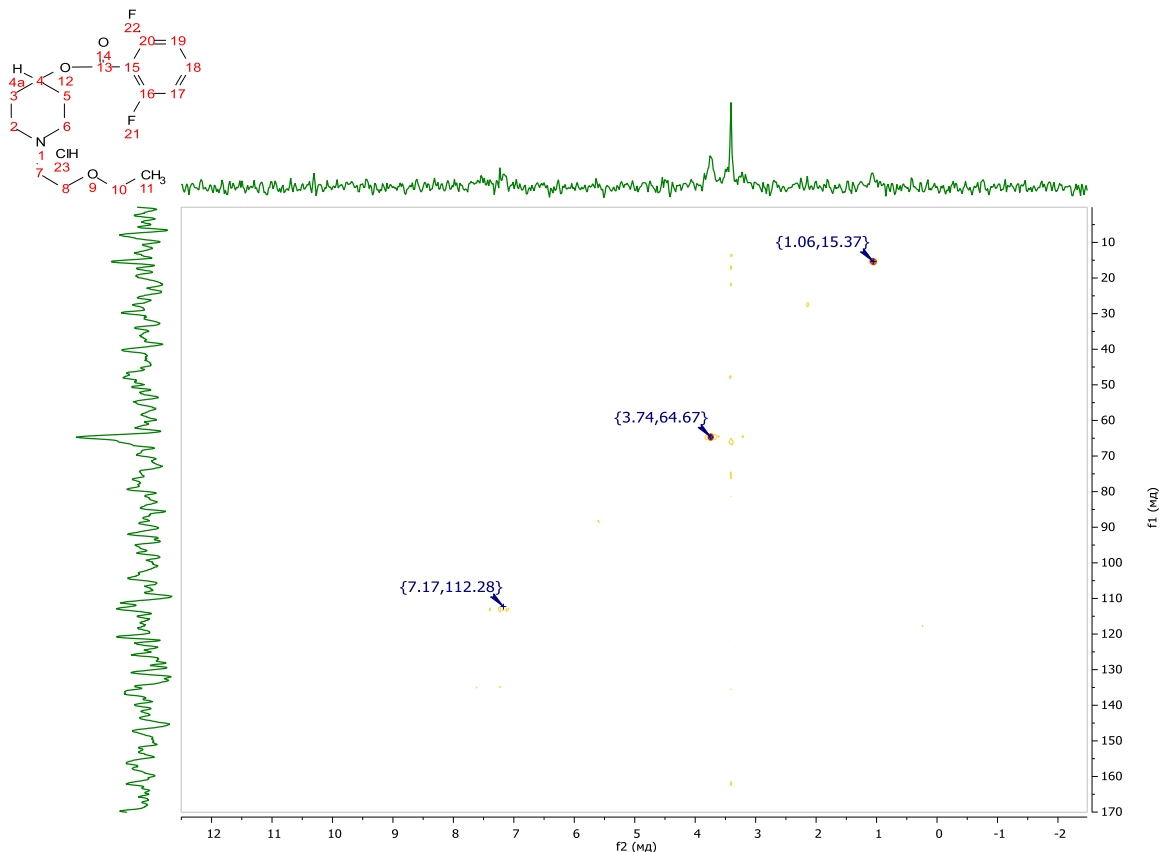
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.96	385.1	0.0365	11	2.03	810.5	0.1251	21	3.75	1497.5	0.3424	1	11,11,11	[0.98 .. 1.13]	1	[1.00 .. 1.12]	3.087	2.95485e+1
2	0.98	391.1	0.0396	12	2.09	833.9	0.0789	22	3.86	1541.4	0.0166	2	3ax,5ax,3eq,5eq	[1.62 .. 2.50]				
3	1.06	423.6	0.4309	13	2.14	856.3	0.0981	23	5.13	2050.7	0.0424	3	2ax,6ax,2eq,6eq	[3.01 .. 3.64]				
4	1.66	661.7	0.0137	14	2.30	920.4	0.0781	24	5.27	2108.4	0.0679	4	7,7	[3.18 .. 3.27]				
5	1.69	676.4	0.0211	15	2.46	984.1	0.1567	25	7.22	2886.0	0.2357	5	10,10	[3.38 .. 3.45]				
6	1.73	692.8	0.0137	16	3.06	1223.6	0.0782	26	7.62	3045.8	0.0849	6	8,8	[3.70 .. 3.79]				
7	1.76	703.4	0.0074	17	3.22	1287.3	0.3789	27	7.63	3052.2	0.1102	7	4	[5.06 .. 5.33]				
8	1.84	734.5	0.0180	18	3.30	1318.4	0.0379	28	7.65	3058.6	0.0806	8	17,19	[7.17 .. 7.26]				
9	1.87	746.4	0.0137	19	3.32	1325.7	0.0411	29	10.79	4313.8	0.0086	9	18	[7.58 .. 7.70]				
10	1.99	796.3	0.0908	20	3.42	1365.6	1.0000	30	11.33	4530.4	0.0434							

Сурет Д.6 – 2.30 қосылысының ¹H спектрі

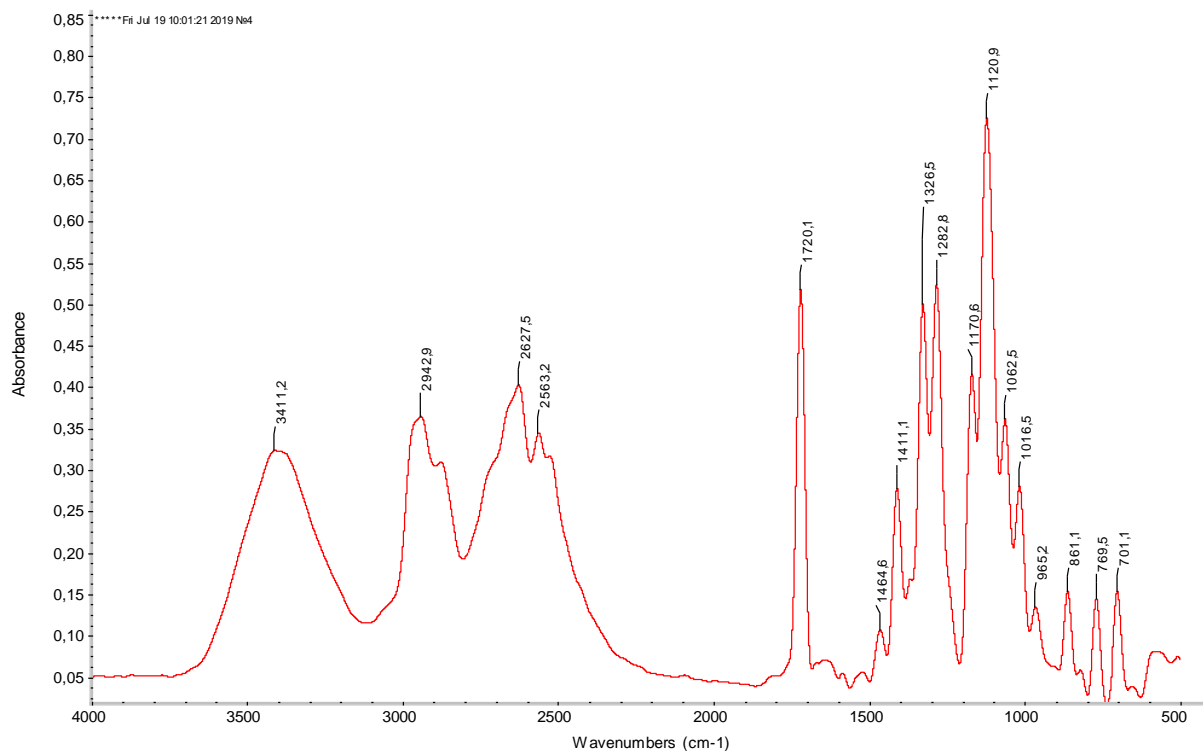


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	15.37	1545.2	0.1418	11	40.59	4080.3	0.1501	21	110.83	11141.3	0.0189	1	11	15.37
2	26.91	2704.9	0.0597	12	47.97	4822.2	0.0615	22	113.01	11359.9	0.0985	2	3,5	26.91
3	27.84	2798.9	0.0490	13	50.51	5077.1	0.0483	23	113.23	11382.9	0.0998	3	2,6	47.97
4	29.72	2987.7	0.0145	14	55.48	5577.4	0.0295	24	134.75	13546.1	0.0307	4	7	55.48
5	39.34	3954.8	0.1432	15	64.63	6496.6	0.0601	25	134.86	13556.7	0.0500	5	8	64.63
6	39.55	3975.9	0.4317	16	66.13	6648.1	0.1849	26	134.96	13567.2	0.0261	6	10	66.13
7	39.76	3996.9	0.8547	17	67.17	6752.5	0.0302	27	158.78	15961.5	0.0163	7	4	70.14
8	39.97	4018.0	1.0000	18	70.14	7050.6	0.0299	28	160.34	16118.7	0.0182	8	16,20	[110.39 .. 110.91]
9	40.17	4038.2	0.8604	19	110.47	11104.9	0.0179	29	161.56	16240.4	0.0138	9	17,19	[112.85 .. 113.34]
10	40.38	4059.2	0.4390	20	110.65	11123.1	0.0381					10	18	[134.66 .. 134.97]
												11	13	[158.45 .. 161.86]

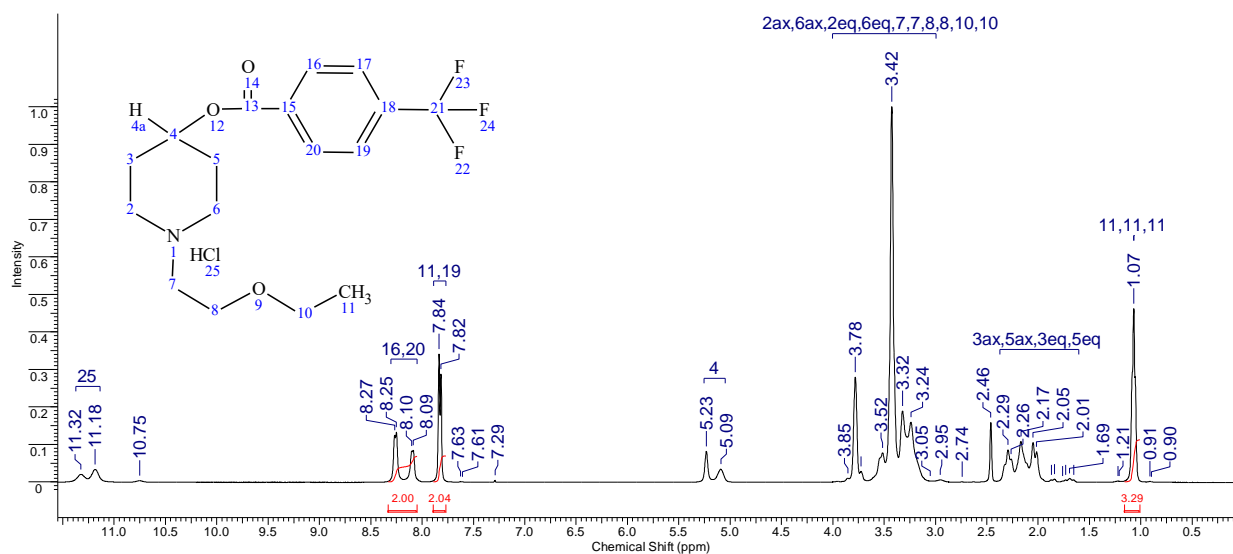
Сурет Д.7 – 2.30 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.8 – 2.30 қосылысының НМҚС спектрі

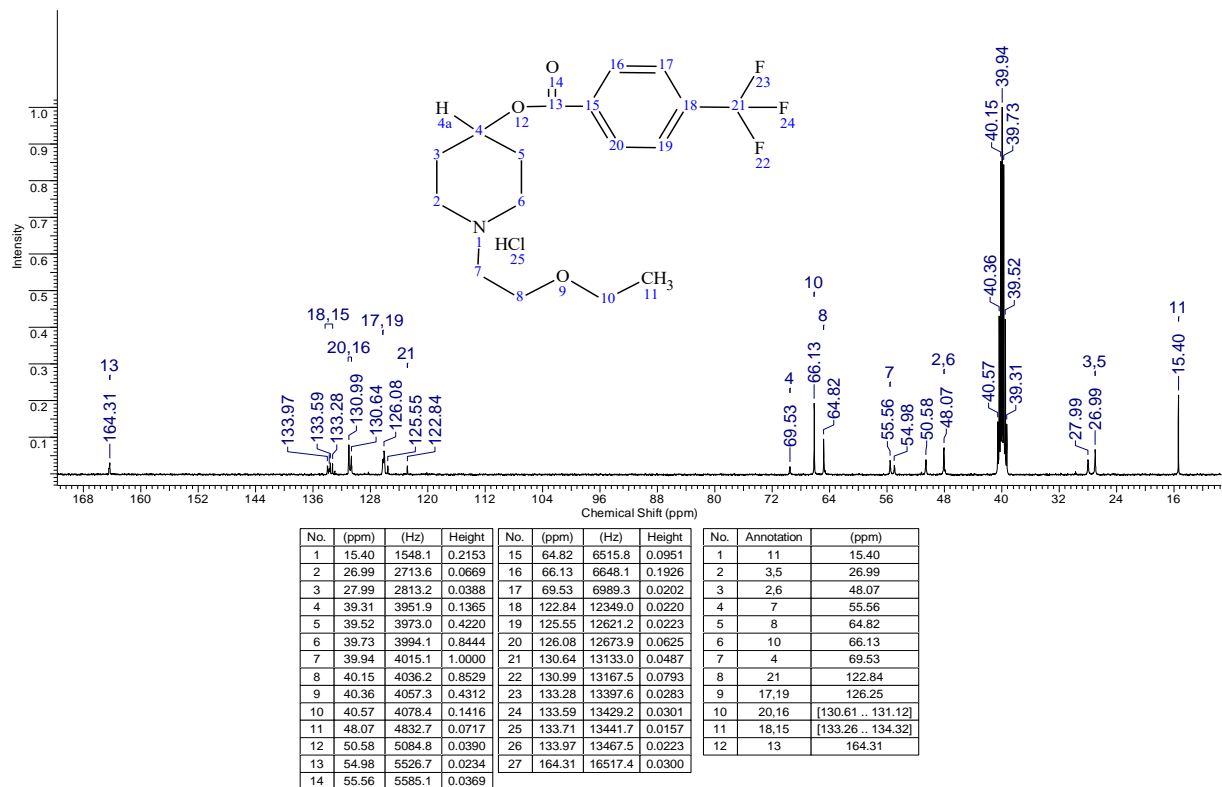


Сурет Д.9 – 2.31 қосылысының ^{13}C спектрі

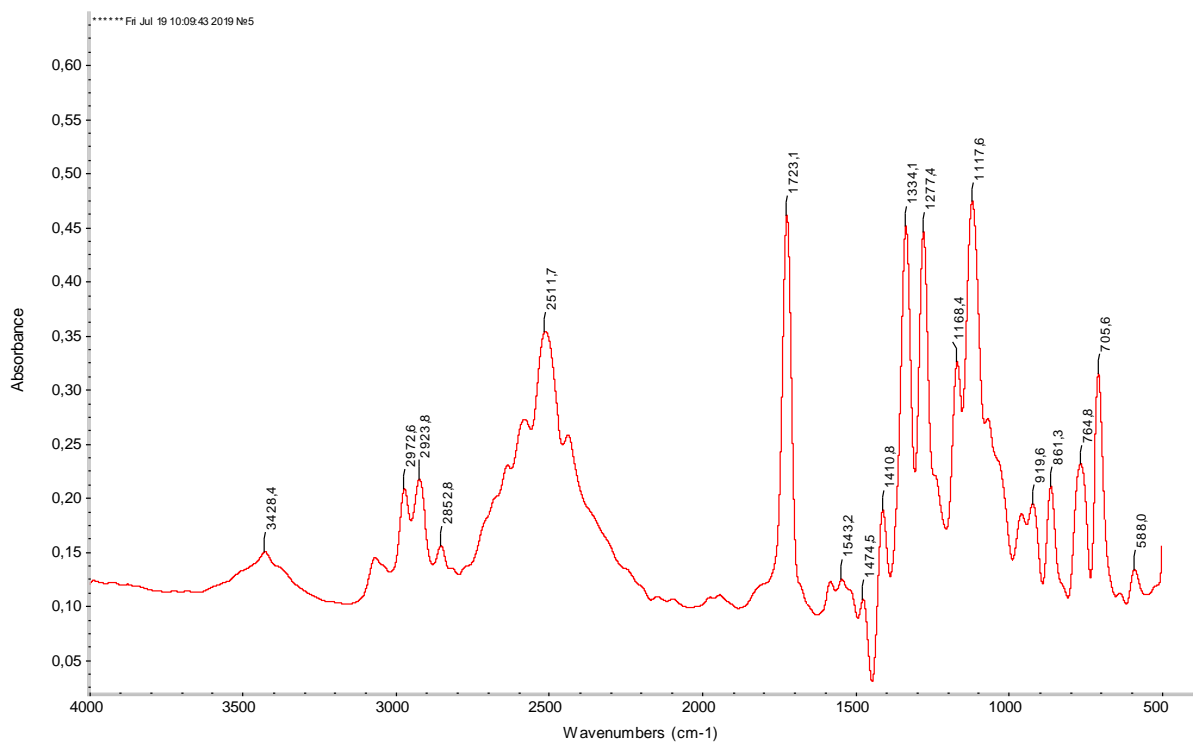


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.90	358.1	0.0008	15	2.26	904.9	0.0609	29	5.23	2091.4	0.0817	1	11,11,11	1.07	1	[8.05 .. 8.33]	2.000	2.02051e+1
2	0.91	364.0	0.0018	16	2.29	916.8	0.0855	30	7.29	2913.9	0.0042	2	3ax,5ax,3eq,5eq	[1.61 .. 2.37]	2	[7.77 .. 7.89]	2.041	2.06170e+1
3	1.07	427.2	0.4618	17	2.46	984.1	0.1585	31	7.61	3041.7	0.0009	3	2ax,6ax,2eq,6eq,7,7,8,8,10,10	[2.99 .. 4.00]	3	[1.01 .. 1.16]	3.295	3.32868e+1
4	1.21	484.0	0.0020	18	2.74	1095.8	0.0006	32	7.63	3049.0	0.0010	4	4	[5.05 .. 5.25]				
5	1.22	489.1	0.0028	19	2.95	1180.1	0.0055	33	7.82	3124.5	0.2880	5	11,19	[7.77 .. 7.89]				
6	1.65	661.2	0.0056	20	3.05	1219.0	0.0029	34	7.84	3132.3	0.3408	6	16,20	[8.05 .. 8.30]				
7	1.69	676.8	0.0092	21	3.24	1295.0	0.1591	35	8.09	3233.1	0.0841	7	25	[11.14 .. 11.37]				
8	1.73	692.8	0.0053	22	3.32	1327.6	0.1894	36	8.10	3238.6	0.0829							
9	1.76	704.8	0.0022	23	3.42	1368.8	1.0000	37	8.25	3298.6	0.1328							
10	1.84	735.9	0.0076	24	3.52	1405.4	0.0778	38	8.27	3305.0	0.1249							
11	1.87	748.3	0.0053	25	3.73	1489.2	0.0282	39	10.75	4297.8	0.0034							
12	2.01	805.5	0.0804	26	3.78	1511.7	0.2792	40	11.18	4471.4	0.0337							
13	2.05	819.2	0.1049	27	3.85	1541.0	0.0099	41	11.32	4526.8	0.0203							
14	2.17	866.9	0.1077	28	5.09	2035.1	0.0340											

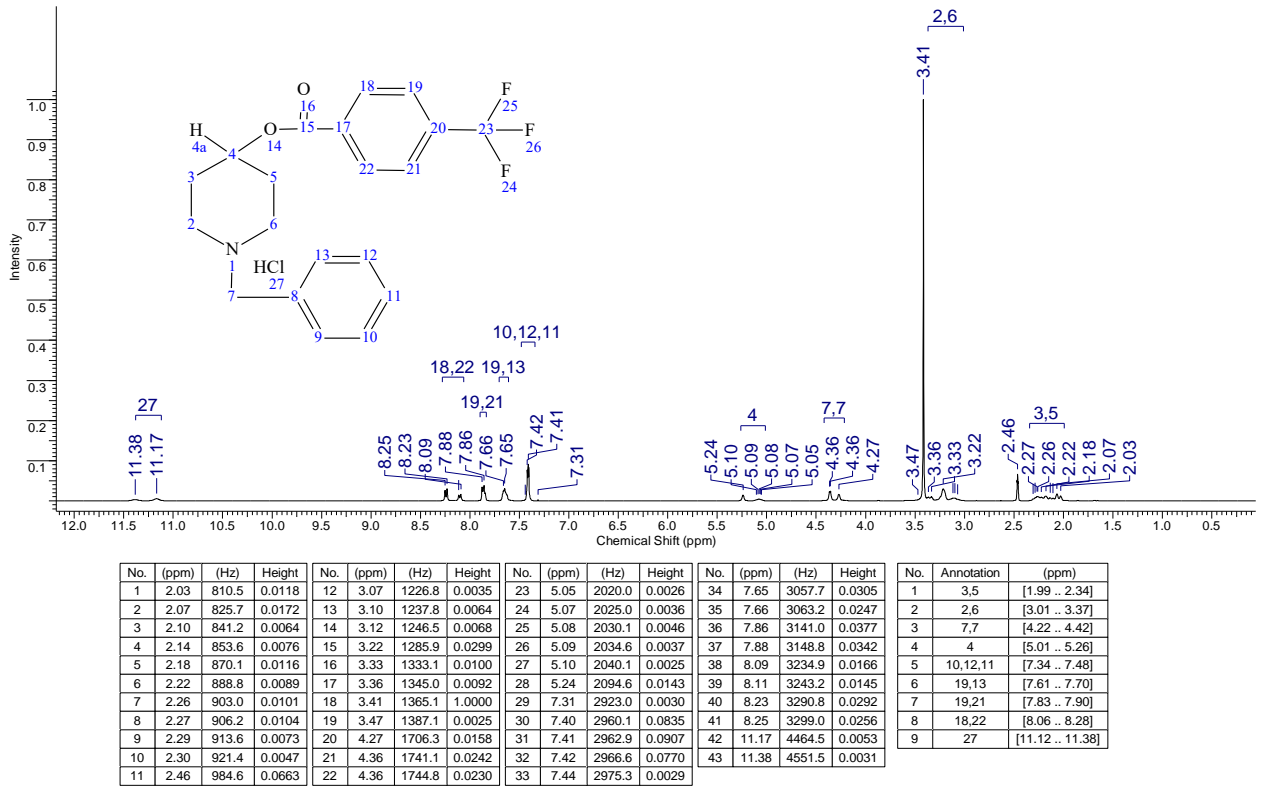
Сурет Д.10 – 2.31 қосылысының ^1H спектрі



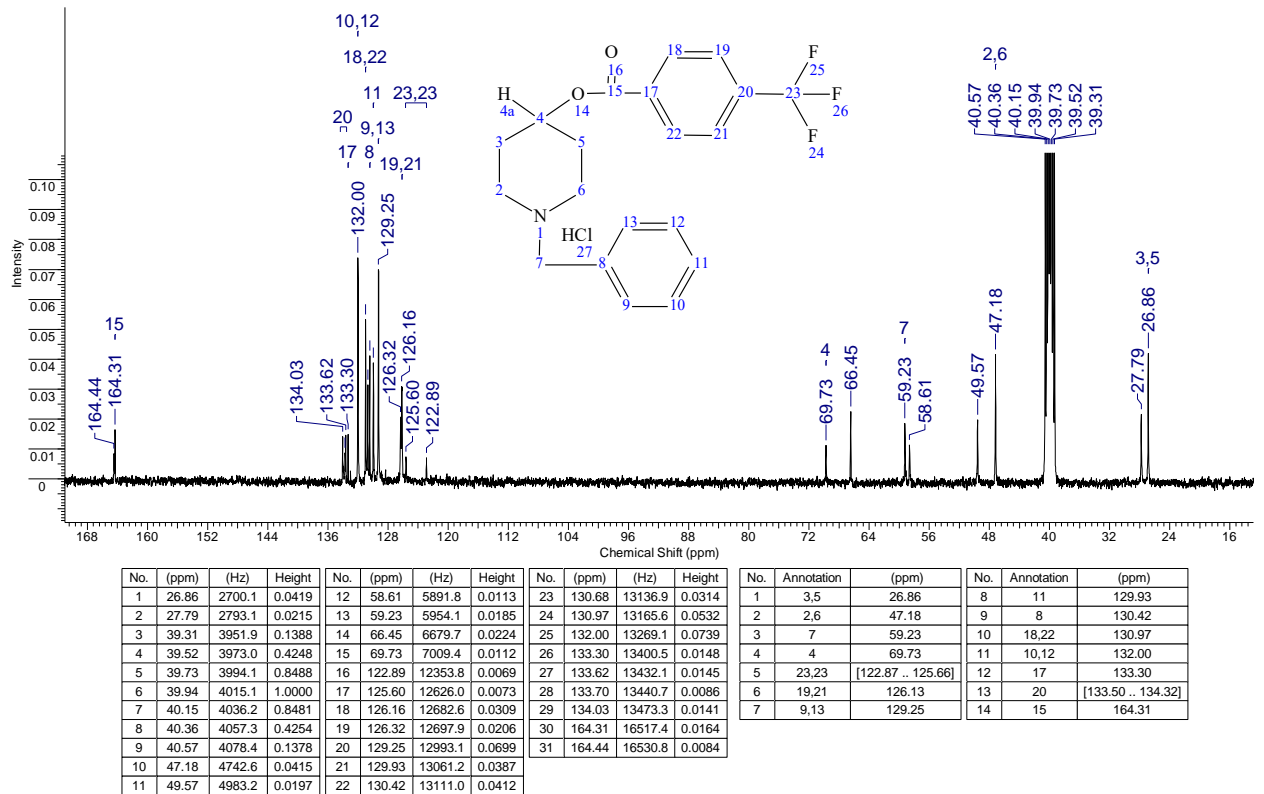
Сурет Д.11 – 2.31 қосылысының ^{13}C спектрі



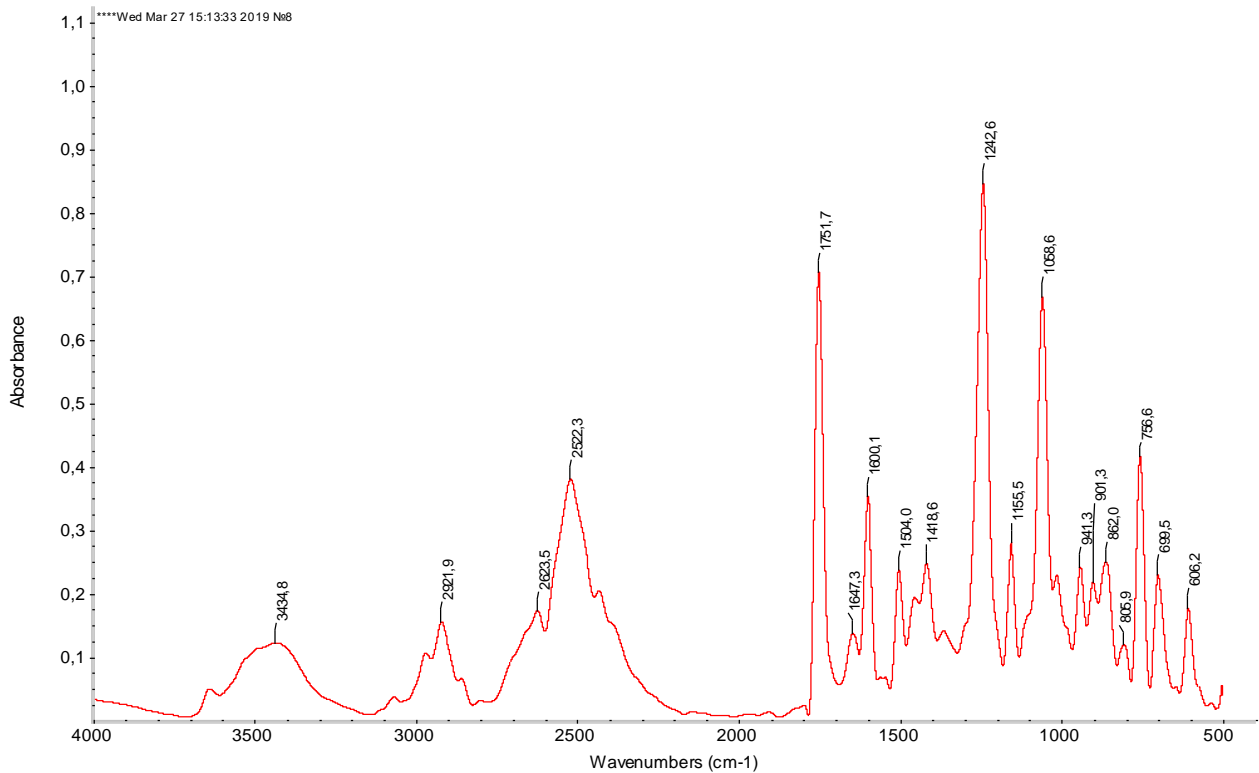
Сурет Д.12 – 2.32 қосылысының ИҚ спектрі



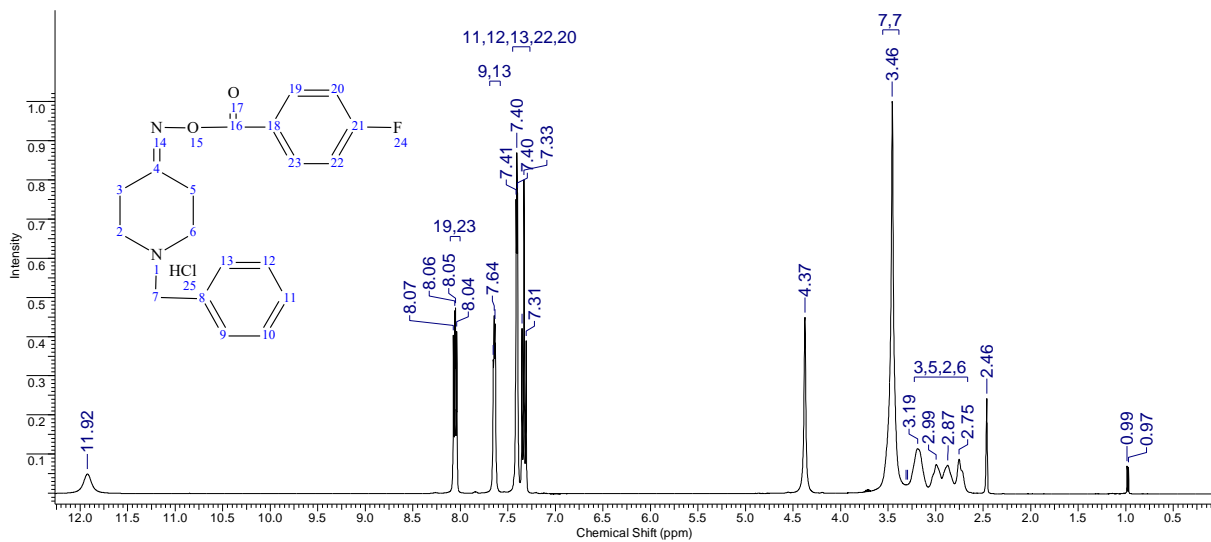
Сурет Д.13 – 2.32 қосылысының ¹H спектрі



Сурет Д.14 – 2.32 қосылысының ¹³C спектрі

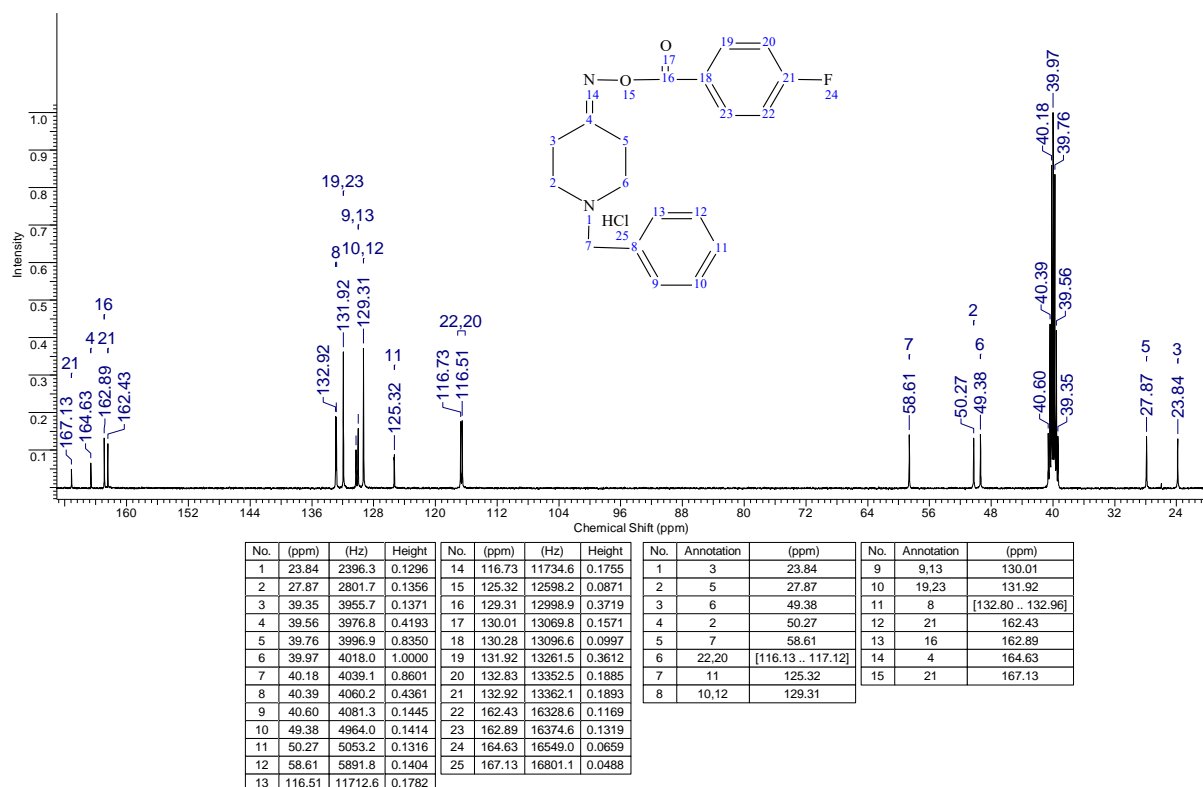


Сурет Д.15 – 2.35 қосылысының ИҚ спектрі

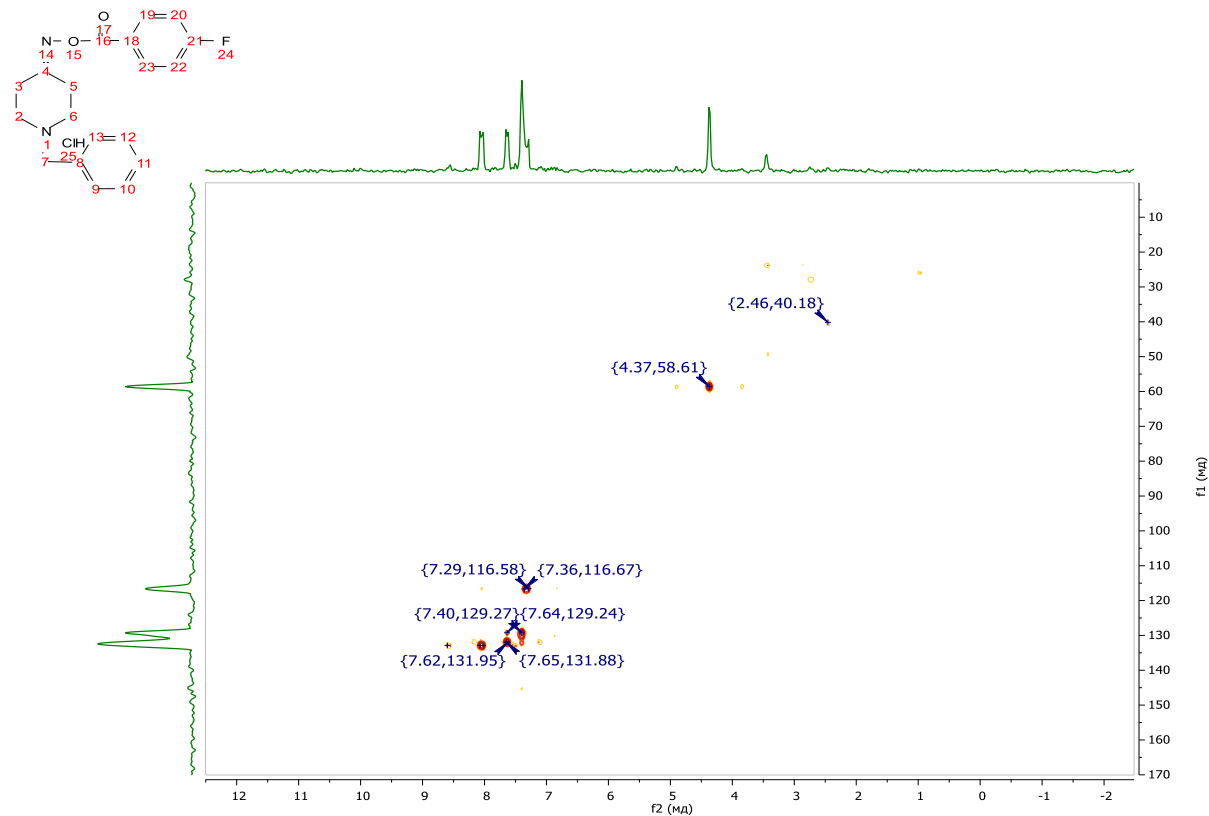


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	0.97	387.9	0.0665	14	7.35	2939.1	0.4203	1	3,5,2,6	[2.66 . 3.22]
2	0.99	394.3	0.0693	15	7.40	2957.4	0.7675	2	7,7	[3.39 . 3.56]
3	2.46	984.6	0.2416	16	7.40	2960.1	0.8694	3	11,12,13,22,20	[7.27 . 7.45]
4	2.75	1100.9	0.0871	17	7.41	2963.8	0.7499	4	9,13	[7.58 . 7.69]
5	2.87	1148.5	0.0718	18	7.63	3050.4	0.3832	5	19,23	[8.00 . 8.11]
6	2.99	1196.6	0.0736	19	7.64	3052.6	0.4322			
7	3.19	1275.4	0.1137	20	7.64	3056.3	0.4538			
8	3.29	1317.0	0.0228	21	7.65	3060.0	0.3407			
9	3.31	1324.4	0.0220	22	8.04	3212.9	0.4132			
10	3.46	1381.6	1.0000	23	8.05	3218.4	0.4726			
11	4.37	1748.9	0.4483	24	8.06	3221.6	0.4662			
12	7.31	2921.7	0.3887	25	8.07	3227.1	0.4031			
13	7.33	2930.4	0.7995	26	11.92	4766.3	0.0492			

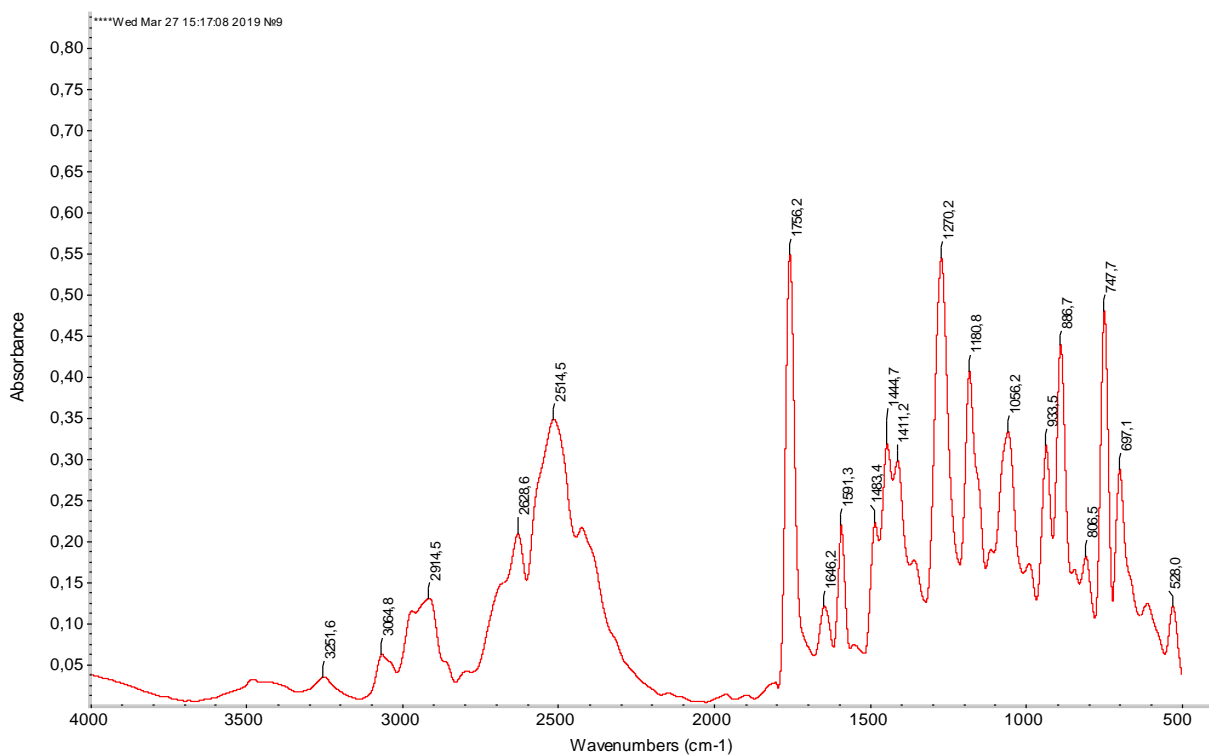
Сурет Д.16 – 2.35 қосылысының ^1H спектрі



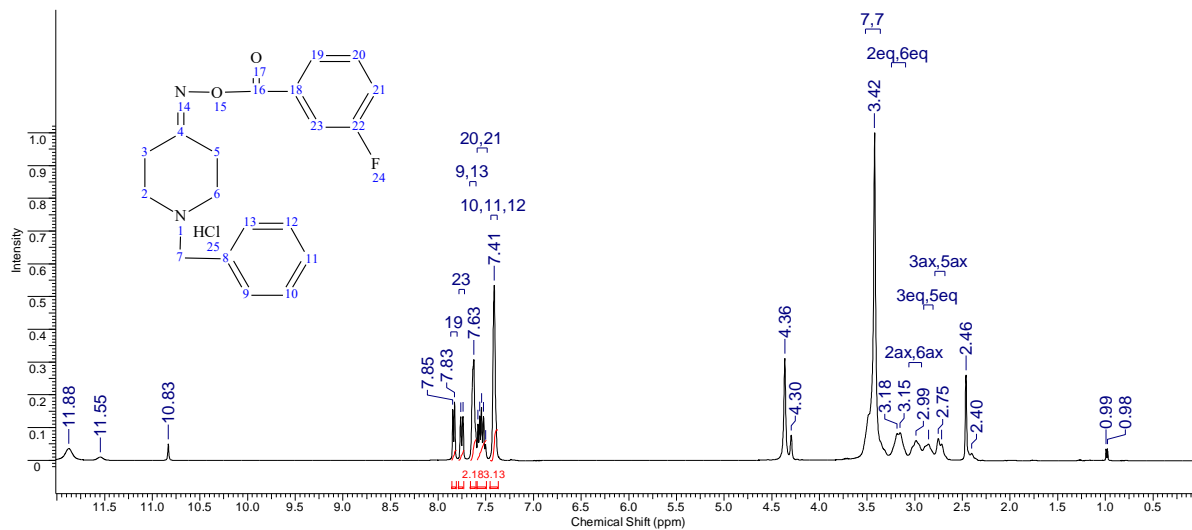
Сурет Д.17 – 2.35 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.18 – 2.35 қосылысының НМҚС спектрі

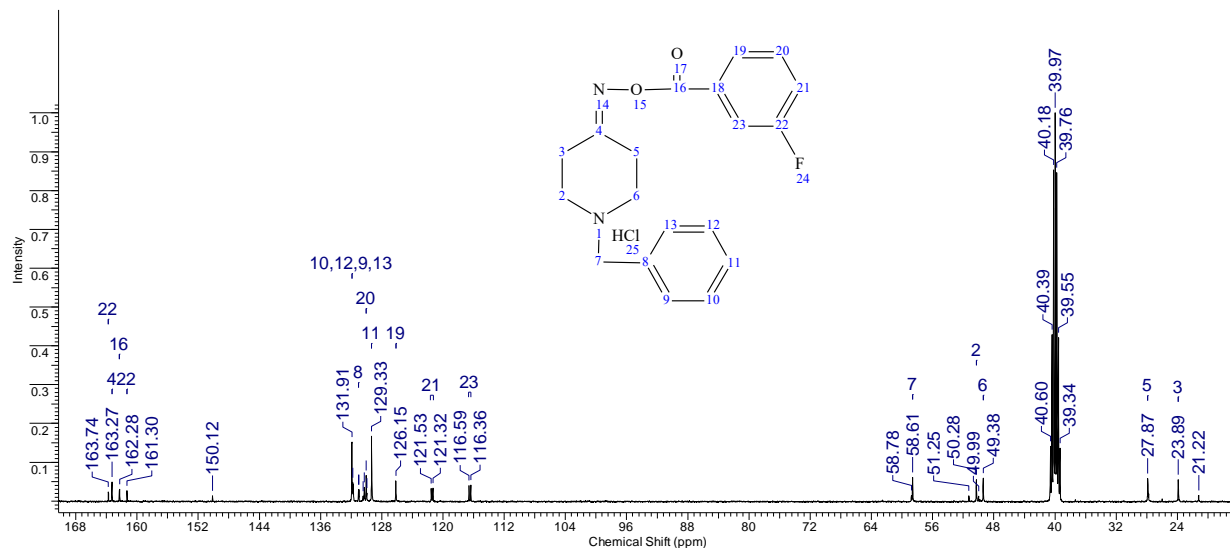


Сурет Д.19 – 2.36 қосылысының ИҚ спектрі



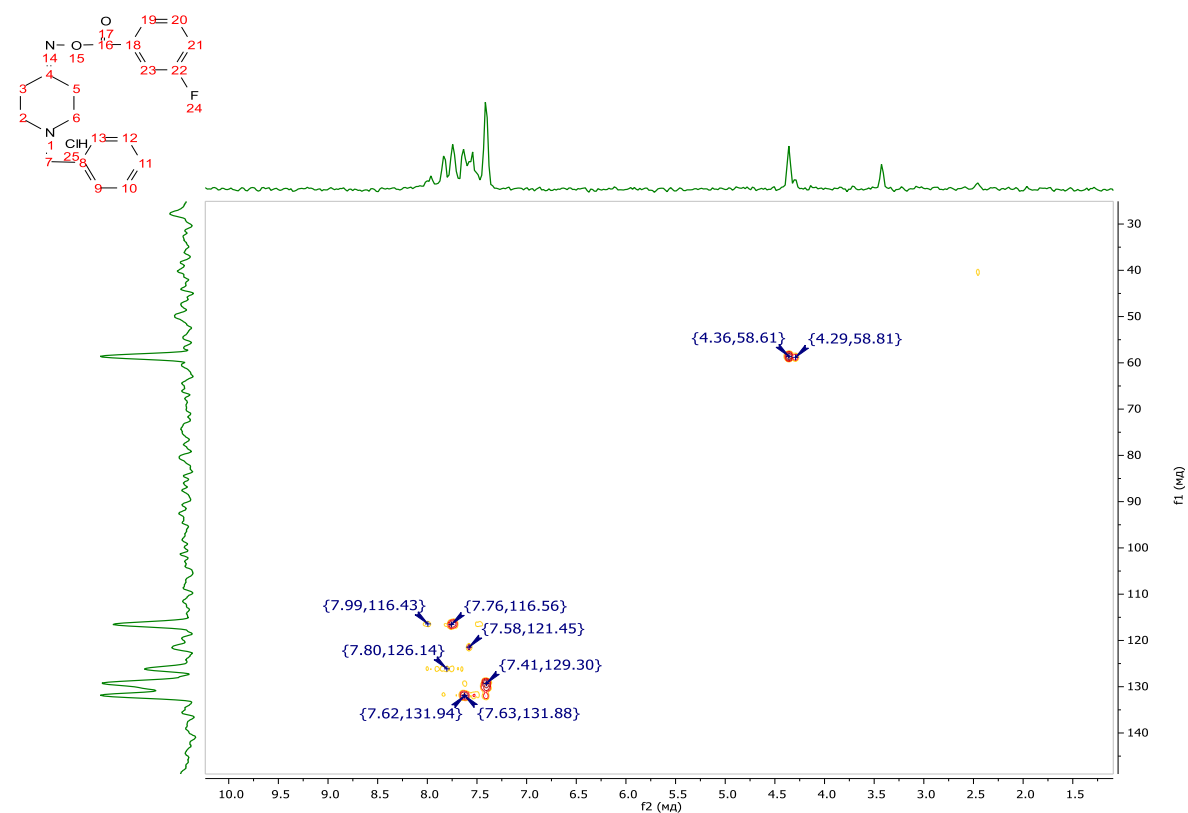
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.98	390.6	0.0344	15	7.50	2999.5	0.0485	1	3ax,5ax	[2.68 .. 2.79]	1	[7.81 .. 7.86]	1.049	1.06363e+1
2	0.99	396.6	0.0347	16	7.52	3007.8	0.1334	2	3eq,5eq	[2.81 .. 2.91]	2	[7.73 .. 7.78]	1.054	1.06894e+1
3	2.40	960.7	0.0211	17	7.55	3016.9	0.1612	3	2ax,6ax	[2.93 .. 3.06]	3	[7.49 .. 7.59]	2.083	2.11198e+1
4	2.46	984.6	0.2604	18	7.56	3023.8	0.1352	4	2eq,6eq	[3.10 .. 3.25]	4	[7.60 .. 7.66]	2.181	2.21161e+1
5	2.72	1086.2	0.0497	19	7.58	3031.1	0.1100	5	7,7	[3.36 .. 3.52]	5	[7.37 .. 7.45]	3.126	3.16971e+1
6	2.75	1100.4	0.0664	20	7.63	3048.5	0.3077	6	10,11,12	[7.38 .. 7.45]				
7	2.86	1141.6	0.0497	21	7.74	3094.8	0.1340	7	20,21	[7.49 .. 7.59]				
8	2.99	1194.3	0.0601	22	7.76	3103.9	0.1323	8	9,13	[7.60 .. 7.67]				
9	3.15	1260.7	0.0843	23	7.83	3129.1	0.1783	9	23	[7.73 .. 7.78]				
10	3.18	1273.1	0.0813	24	7.85	3136.9	0.1547	10	19	[7.80 .. 7.87]				
11	3.42	1367.9	1.0000	25	10.83	4330.3	0.0497							
12	4.30	1717.7	0.0761	26	11.55	4615.6	0.0097							
13	4.36	1744.3	0.3105	27	11.88	4747.5	0.0358							
14	7.41	2962.9	0.5347											

Сурет Д.20 – 2.36 қосылысының ¹H спектрі

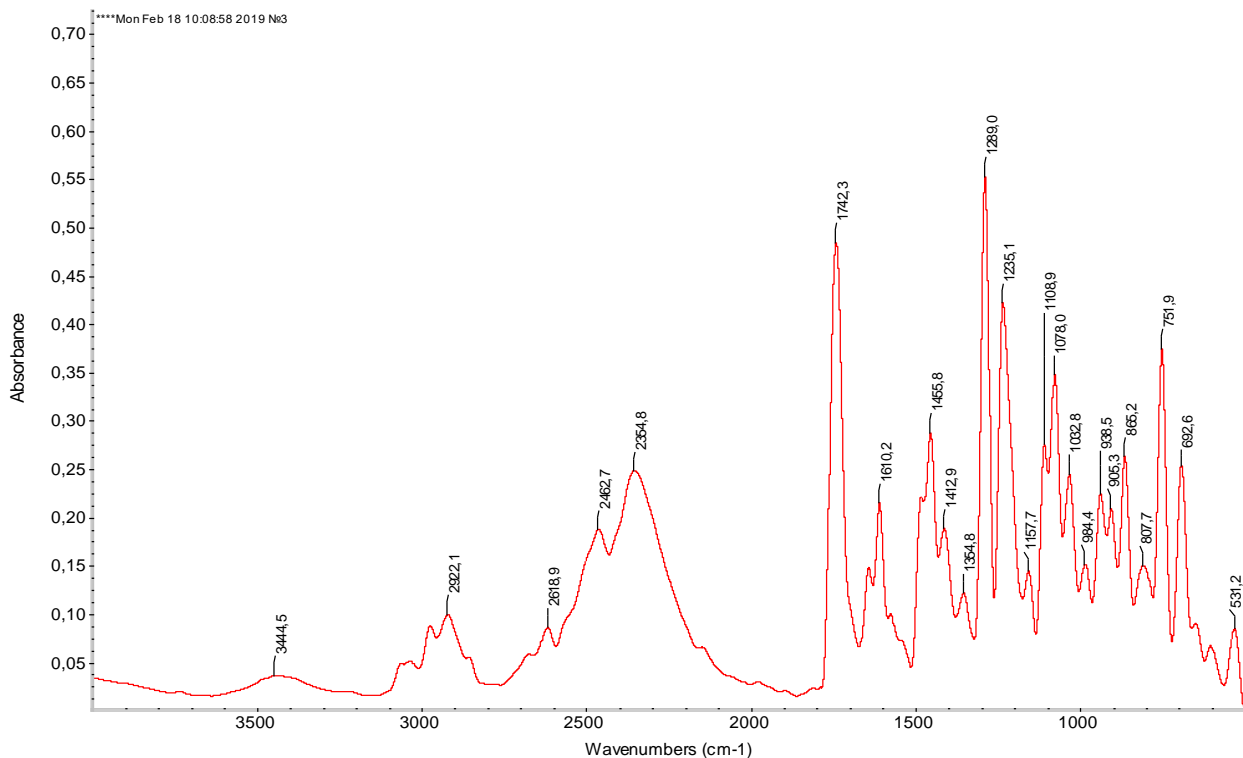


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	Annotation	(ppm)
1	21.22	2132.7	0.0148	14	50.28	5054.1	0.0550	27	130.44	13112.9	0.0130	1	3	23.89	9	11	129.33
2	23.89	2401.1	0.0556	15	51.25	5151.9	0.0131	28	130.99	13167.5	0.0293	2	5	27.87	10	20	130.03
3	27.77	2791.2	0.0183	16	58.61	5891.8	0.0606	29	131.05	13174.3	0.0290	3	6	49.38	11	8	[131.02..131.04]
4	27.87	2801.7	0.0578	17	58.78	5909.1	0.0144	30	131.72	13241.3	0.0423	4	2	50.28	12	10,12,9,13	131.91
5	39.34	3954.8	0.1359	18	116.36	11697.3	0.0413	31	131.80	13249.0	0.0472	5	7	58.61	13	22	161.30
6	39.55	3975.9	0.4213	19	116.59	11720.3	0.0405	32	131.91	13260.5	0.1525	6	23	[116.35..116.64]	14	16	162.31
7	39.76	3996.9	0.8463	20	121.32	12195.7	0.0332	33	150.12	15091.2	0.0140	7	21	[121.24..121.63]	15	4	163.27
8	39.97	4018.0	1.0000	21	121.53	12216.7	0.0328	34	161.30	16214.5	0.0269	8	19	126.15	16	22	163.74
9	40.18	4039.1	0.8529	22	126.15	12681.6	0.0520	35	162.28	16313.2	0.0303						
10	40.39	4060.2	0.4291	23	129.33	13000.8	0.1672	36	163.27	16412.9	0.0488						
11	40.60	4081.3	0.1411	24	129.95	13063.1	0.0208	37	163.74	16459.9	0.0236						
12	49.38	4964.0	0.0594	25	130.03	13071.7	0.0656										
13	49.99	5025.4	0.0127	26	130.29	13097.6	0.0351										

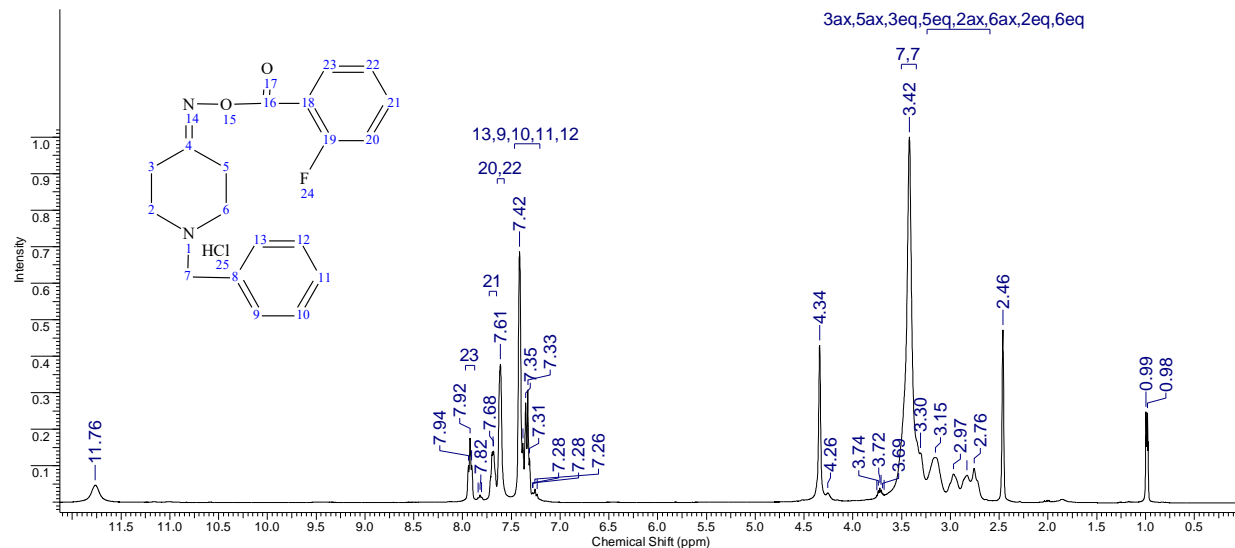
Сурет Д.21 – 2.36 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.22 – 2.36 қосылысының HMQC спектрі

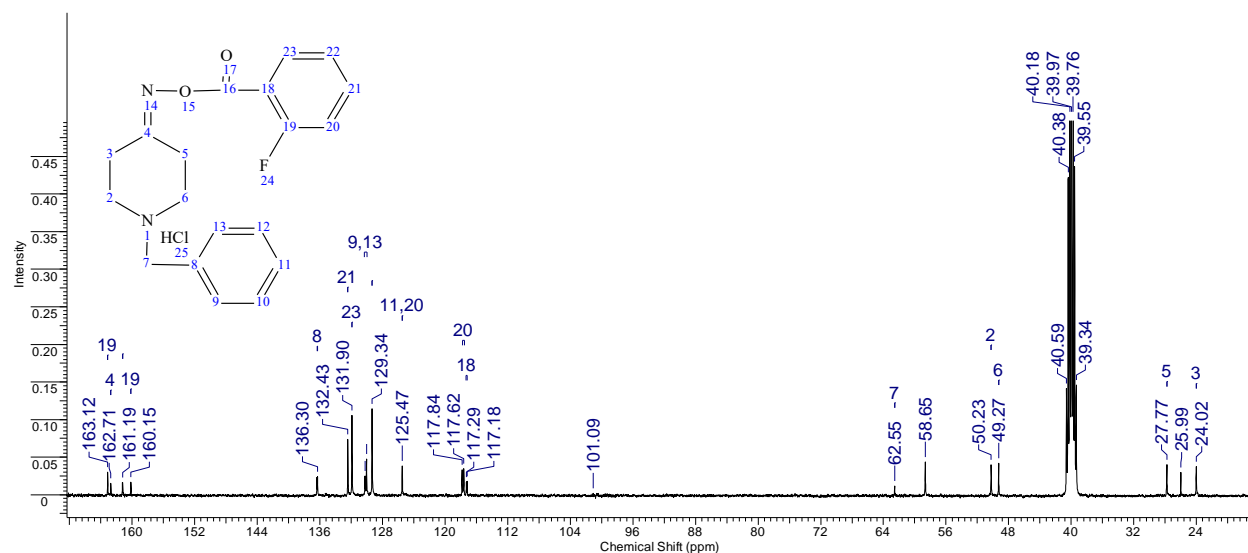


Сурет Д.23 – 2.37 қосылысының ИҚ спектрі



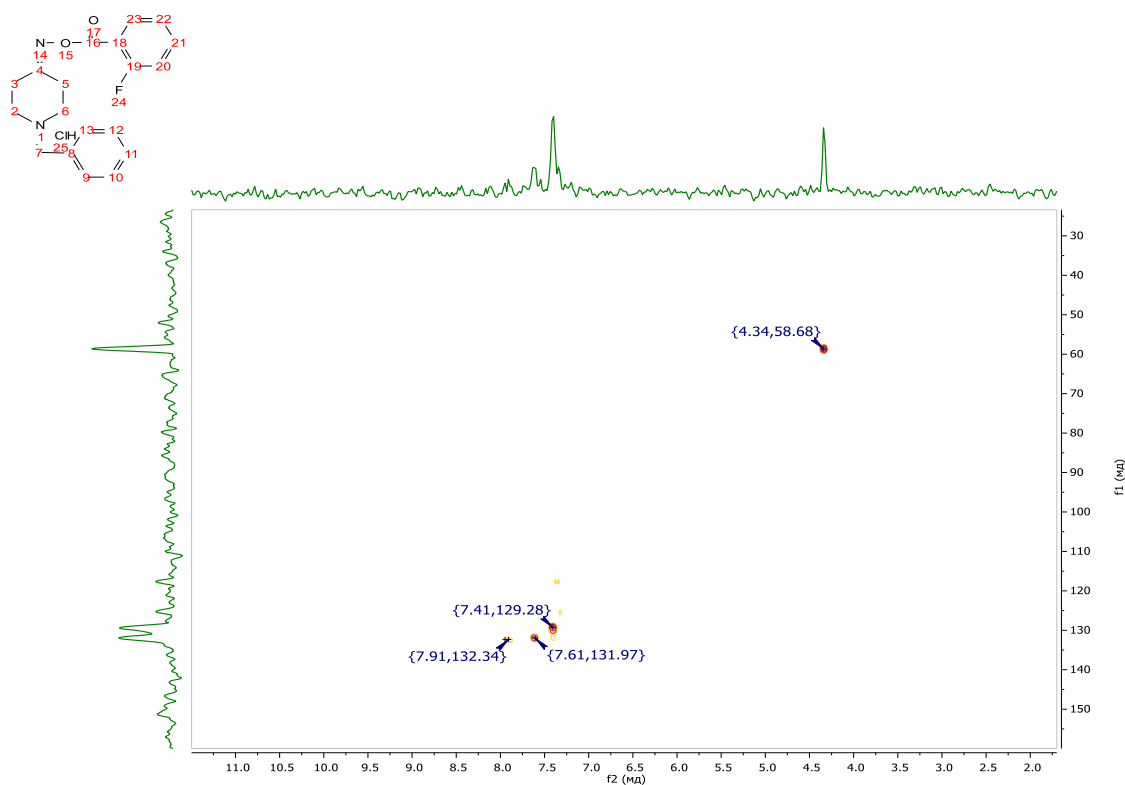
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	0.98	391.1	0.2447	14	3.72	1488.8	0.0394	27	7.38	2951.0	0.1617	1	3ax,5ax,3eq,5eq,2ax,6ax,2eq,6eq	[2.59 .. 3.24]
2	0.99	395.2	0.1909	15	3.73	1492.9	0.0282	28	7.42	2964.7	0.6859	2	7.7	[3.35 .. 3.50]
3	0.99	397.5	0.2478	16	3.74	1494.7	0.0315	29	7.61	3042.6	0.3782	3	13,9,10,11,12	[7.21 .. 7.47]
4	2.46	984.1	0.4719	17	3.75	1501.1	0.0192	30	7.68	3071.0	0.1403	4	20,22	[7.58 .. 7.64]
5	2.76	1101.8	0.0926	18	4.26	1701.2	0.0257	31	7.69	3072.8	0.1387	5	21	[7.65 .. 7.73]
6	2.83	1131.1	0.0744	19	4.34	1735.1	0.4293	32	7.69	3076.0	0.1367	6	23	[7.88 .. 7.97]
7	2.97	1186.5	0.0774	20	7.24	2892.8	0.0228	33	7.80	3120.0	0.0142			
8	3.15	1260.7	0.1224	21	7.26	2901.5	0.0357	34	7.82	3125.9	0.0199			
9	3.30	1321.1	0.1351	22	7.28	2909.8	0.0260	35	7.84	3133.7	0.0133			
10	3.42	1367.4	1.0000	23	7.28	2912.1	0.0251	36	7.91	3160.7	0.1015			
11	3.68	1470.4	0.0200	24	7.31	2923.5	0.1201	37	7.92	3168.0	0.1750			
12	3.69	1476.4	0.0245	25	7.33	2930.8	0.3079	38	7.94	3174.0	0.1003			
13	3.71	1482.8	0.0338	26	7.35	2939.5	0.2719	39	11.76	4703.1	0.0469			

Сурет Д.24 – 2.37 қосылысының ¹H спектрі

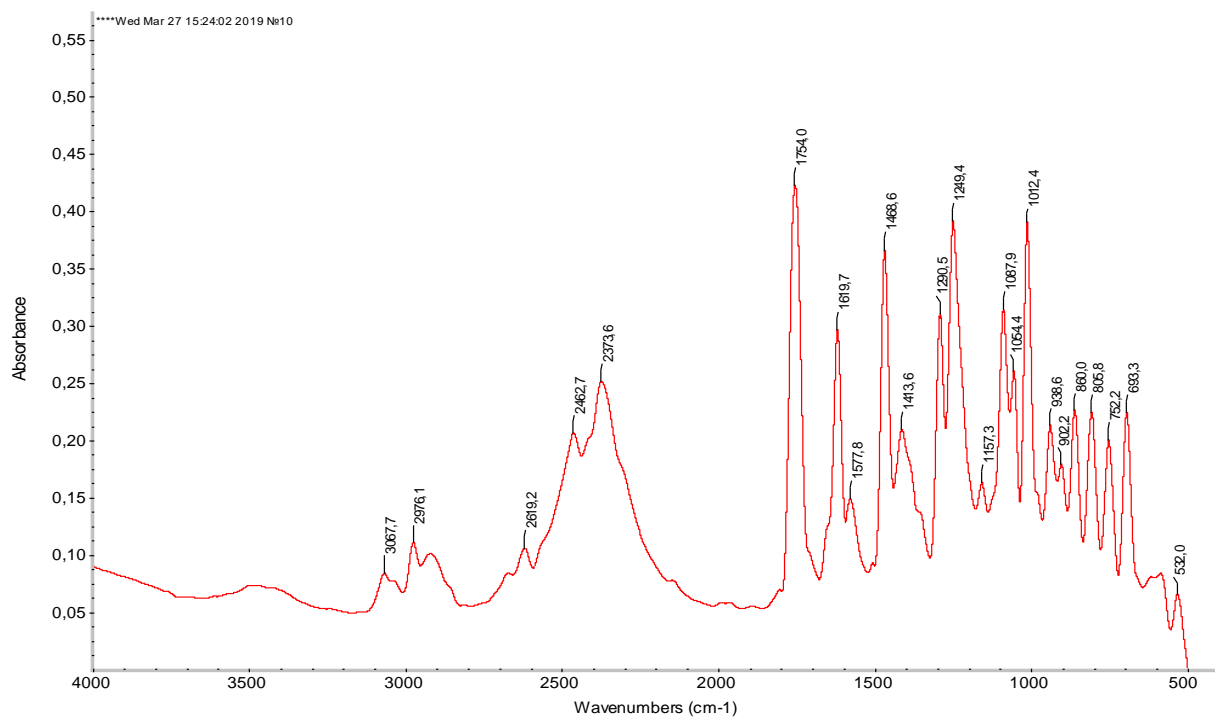


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	Annotation	(ppm)
1	24.02	2414.5	0.0371	12	50.23	5049.3	0.0399	23	130.24	13092.8	0.0250	1	3	24.02	10	9,13	[130.00 ... 130.35]
2	25.99	2612.9	0.0294	13	58.65	5895.7	0.0433	24	131.90	13259.6	0.1052	2	5	27.77	11	23	131.90
3	27.77	2791.2	0.0399	14	62.55	6287.7	0.0115	25	132.43	13312.3	0.0738	3	6	49.27	12	21	132.43
4	39.34	3954.8	0.1458	15	101.09	10161.8	0.0017	26	136.30	13701.4	0.0238	4	2	50.23	13	8	[136.31 ... 136.37]
5	39.55	3975.9	0.4364	16	117.18	11779.7	0.0180	27	136.38	13710.0	0.0227	5	7	62.55	14	19	160.15
6	39.76	3996.9	0.8582	17	117.29	11790.2	0.0170	28	160.15	16099.5	0.0166	6	18	[117.20 ... 117.32]	15	16	161.19
7	39.97	4018.0	1.0000	18	117.62	11823.8	0.0346	29	161.19	16204.0	0.0163	7	20	[117.52 ... 117.75]	16	4	162.71
8	40.18	4039.1	0.8439	19	117.84	11845.8	0.0334	30	162.71	16356.4	0.0152	8	11,20	125.50	17	19	163.12
9	40.38	4059.2	0.4222	20	125.47	12612.6	0.0385	31	163.12	16397.6	0.0300	9	10,12	129.34			
10	40.59	4080.3	0.1413	21	129.34	13001.7	0.1140										
11	49.27	4952.5	0.0419	22	130.04	13072.7	0.0473										

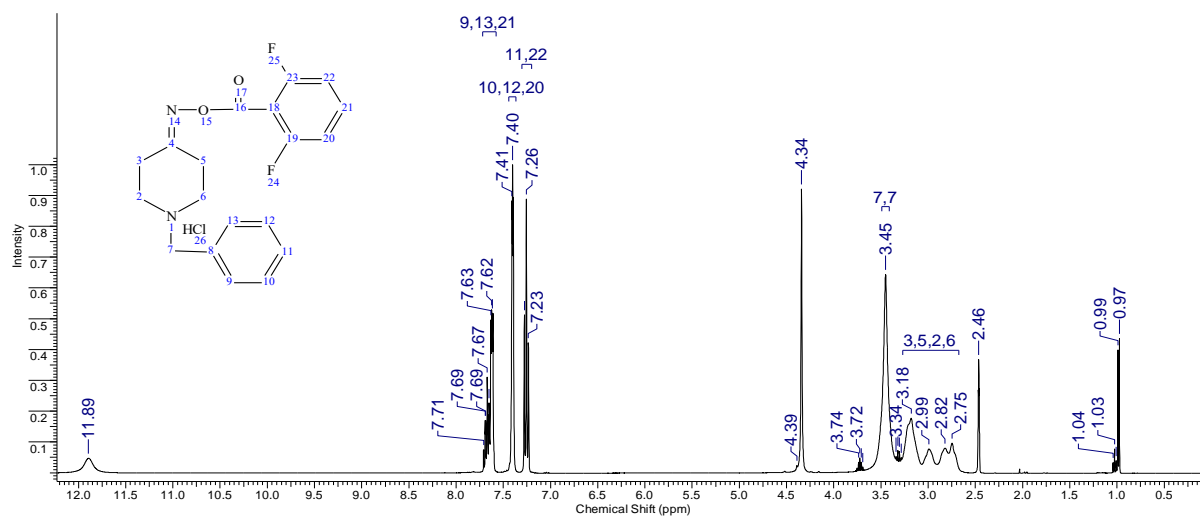
Сурет Д.25 – 2.37 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.26 – 2.37 қосылысының НМҚС спектрі

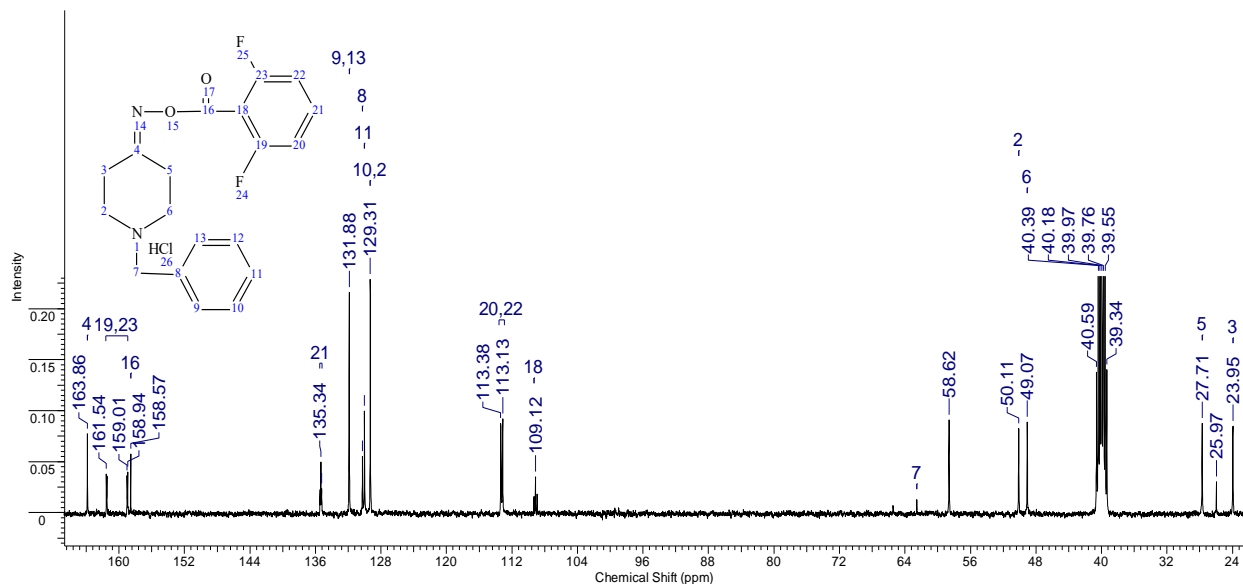


Сурет Д.27 – 2.38 қосылысының ИҚ спектрі



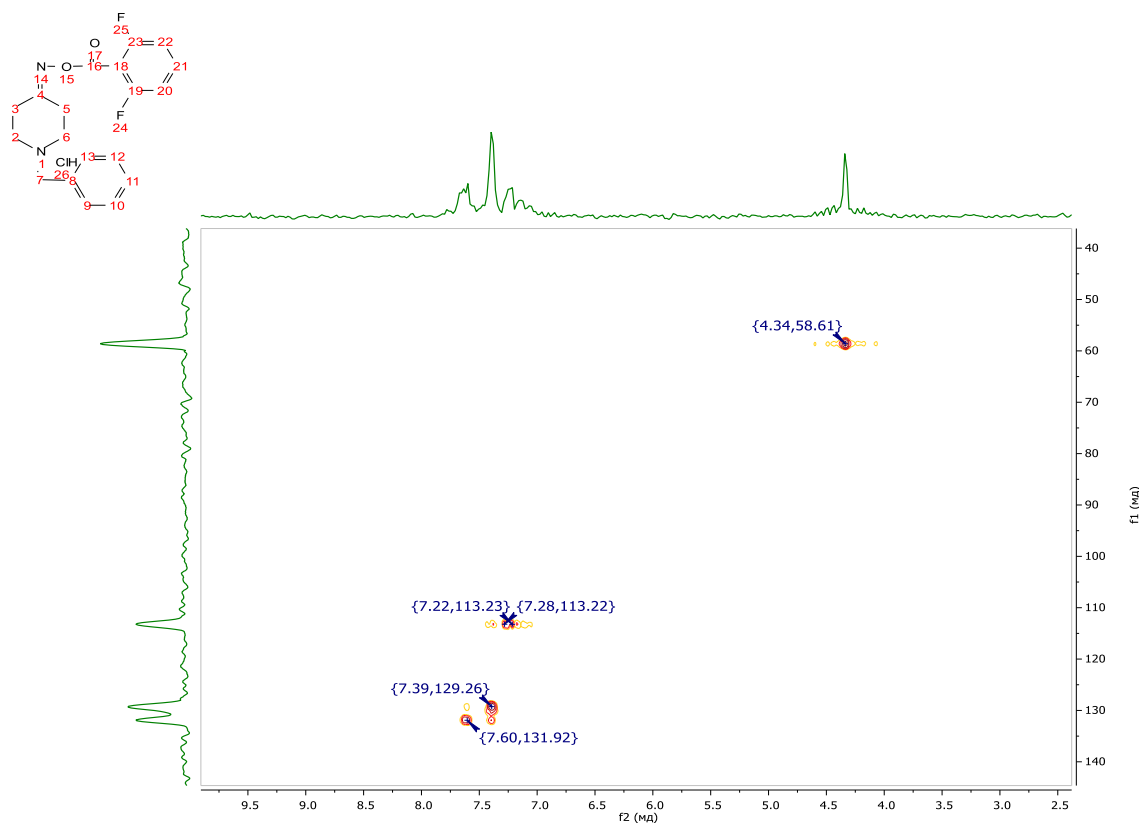
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	0.97	389.7	0.4360	14	3.34	1334.9	0.0529	27	7.41	2962.0	0.8825	1	3,5,2,6	[2.67 .. 3.27]
2	0.99	395.6	0.3980	15	3.45	1379.3	0.6431	28	7.61	3042.1	0.5165	2	7,7	[3.41 .. 3.49]
3	1.01	403.0	0.0387	16	3.69	1475.9	0.0192	29	7.62	3044.9	0.5183	3	11,22	[7.20 .. 7.30]
4	1.03	409.8	0.0770	17	3.71	1482.3	0.0343	30	7.62	3048.1	0.5282	4	10,12,20	[7.37 .. 7.44]
5	1.04	416.7	0.0332	18	3.72	1488.3	0.0481	31	7.63	3051.7	0.4962	5	9,13,21	[7.58 .. 7.72]
6	2.46	985.0	0.3673	19	3.74	1494.3	0.0346	32	7.65	3058.1	0.2265			
7	2.75	1098.1	0.0960	20	4.34	1735.6	0.9207	33	7.65	3060.0	0.1880			
8	2.82	1127.4	0.0799	21	4.39	1755.3	0.0239	34	7.67	3066.8	0.3100			
9	2.99	1195.7	0.0774	22	7.23	2892.4	0.4216	35	7.69	3073.3	0.1698			
10	3.18	1271.2	0.1767	23	7.26	2901.1	0.8884	36	7.69	3075.1	0.1697			
11	3.29	1313.8	0.0497	24	7.28	2909.3	0.5128	37	7.71	3081.5	0.0753			
12	3.30	1321.1	0.0695	25	7.39	2956.0	0.8945	38	11.89	4754.8	0.0472			
13	3.32	1328.0	0.0729	26	7.40	2958.8	1.0000							

Сурет Д.28 – 2.38 қосылысының ¹H спектрі

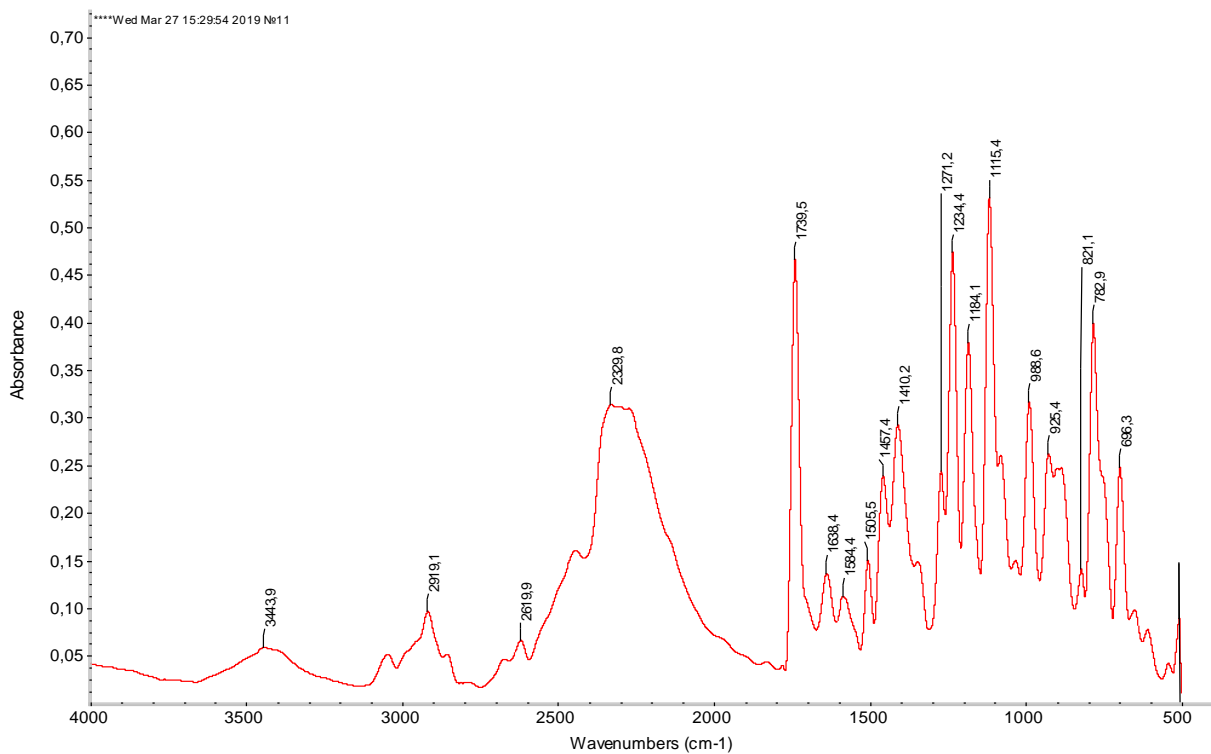


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	Annotation	(ppm)
1	23.95	2407.8	0.0846	11	49.07	4932.4	0.0889	21	135.24	13595.0	0.0233	1	3	23.95	9	11	130.01
2	25.97	2611.0	0.0303	12	50.11	5036.9	0.0822	22	135.34	13605.6	0.0495	2	5	27.71	10	8	130.25
3	27.71	2785.4	0.0876	13	58.62	5892.8	0.0909	23	135.45	13616.1	0.0225	3	6	49.07	11	9,13	131.88
4	39.34	3954.8	0.1401	14	109.12	10969.8	0.0348	24	158.57	15940.4	0.0576	4	2	50.11	12	21	[135.20 .. 135.50]
5	39.55	3975.9	0.4293	15	113.13	11372.3	0.0919	25	158.94	15977.8	0.0398	5	7	62.55	13	16	158.57
6	39.76	3996.9	0.8551	16	113.38	11397.3	0.0874	26	159.01	15984.5	0.0362	6	18	109.32	14	19,23	[158.93 .. 161.60]
7	39.97	4018.0	1.0000	17	129.31	12998.9	0.2289	27	161.48	16232.7	0.0360	7	20,22	[112.94 .. 113.60]	15	4	163.86
8	40.18	4039.1	0.8463	18	130.01	13068.8	0.0996	28	161.54	16238.5	0.0378	8	10,2	129.31			
9	40.39	4060.2	0.4204	19	130.25	13093.7	0.0550	29	163.86	16472.3	0.0772						
10	40.59	4080.3	0.1378	20	131.88	13257.6	0.2158										

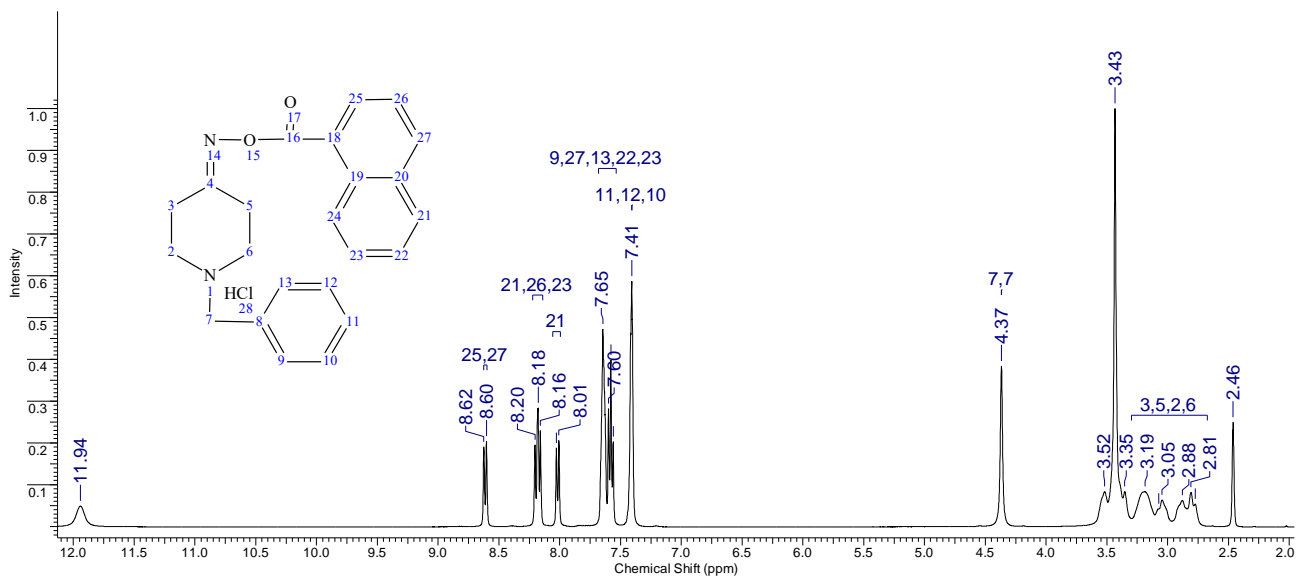
Сурет Д.29 – 2.38 қосылысының ¹³C спектрі



Сурет Д.30 – 2.38 қосылысының НМҚС спектрі

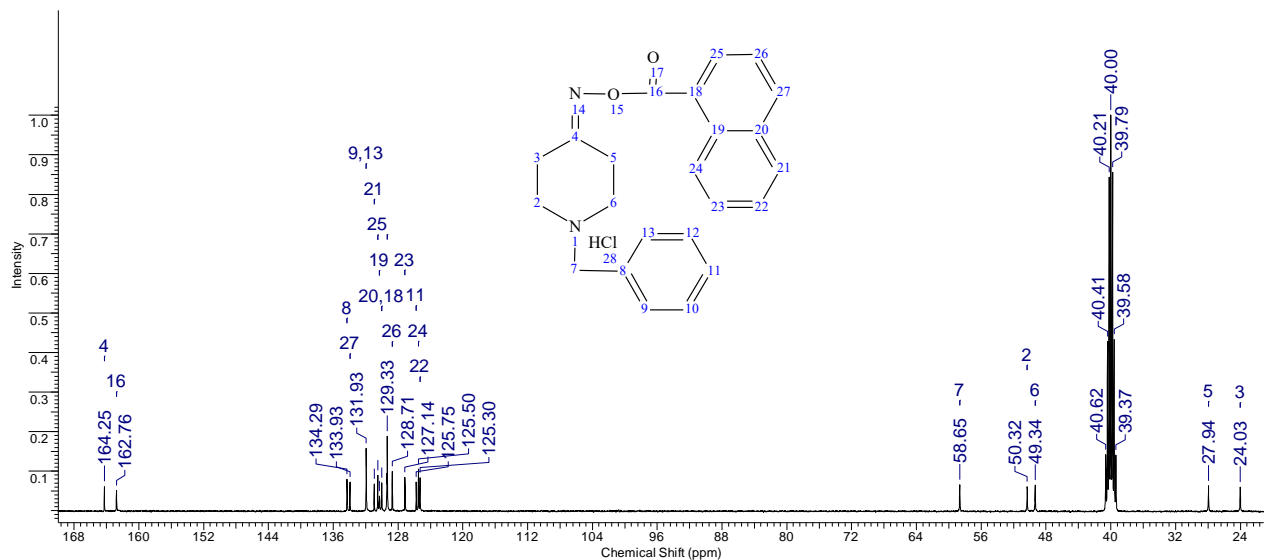


Сурет Д.31 – 2.40 қосылысының ИҚ спектрі



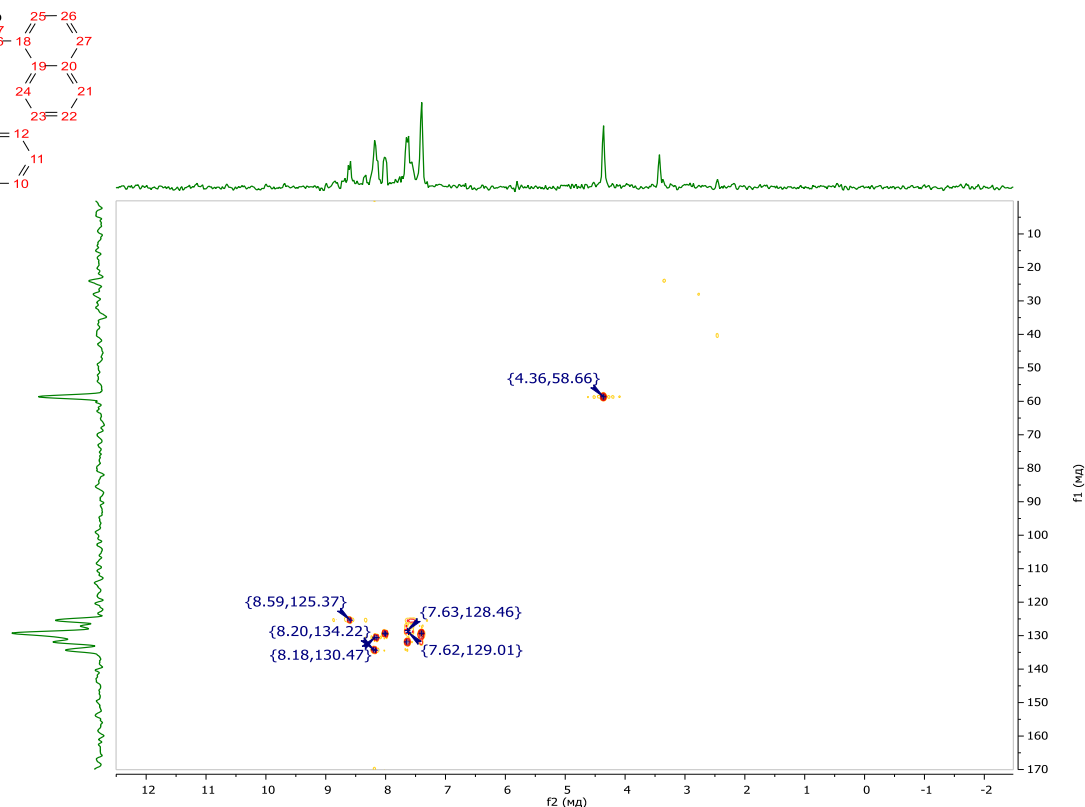
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	2.46	984.1	0.2490	13	7.56	3022.4	0.2030	1	3,5,2,6	[2.67 .. 3.30]
2	2.77	1109.1	0.0535	14	7.58	3030.2	0.3982	2	7,7	4.37
3	2.81	1122.9	0.0820	15	7.60	3038.0	0.2819	3	11,12,10	7.41
4	2.88	1151.3	0.0627	16	7.65	3056.8	0.4724	4	9,27,13,22,23	[7.54 .. 7.68]
5	3.05	1217.7	0.0633	17	8.01	3201.0	0.2055	5	21	[7.99 .. 8.06]
6	3.07	1229.1	0.0424	18	8.03	3209.3	0.1870	6	21,26,23	[8.14 .. 8.22]
7	3.19	1274.0	0.0833	19	8.16	3261.9	0.2287	7	25,27	[8.60 .. 8.62]
8	3.35	1340.4	0.0836	20	8.18	3269.3	0.2835			
9	3.43	1372.4	1.0000	21	8.20	3279.8	0.1947			
10	3.52	1406.3	0.0834	22	8.60	3439.2	0.2035			
11	4.37	1746.1	0.3840	23	8.62	3447.9	0.1899			
12	7.41	2961.5	0.5868	24	11.94	4774.5	0.0489			

Сурет Д.32 – 2.40 қосылысының ¹H спектрі

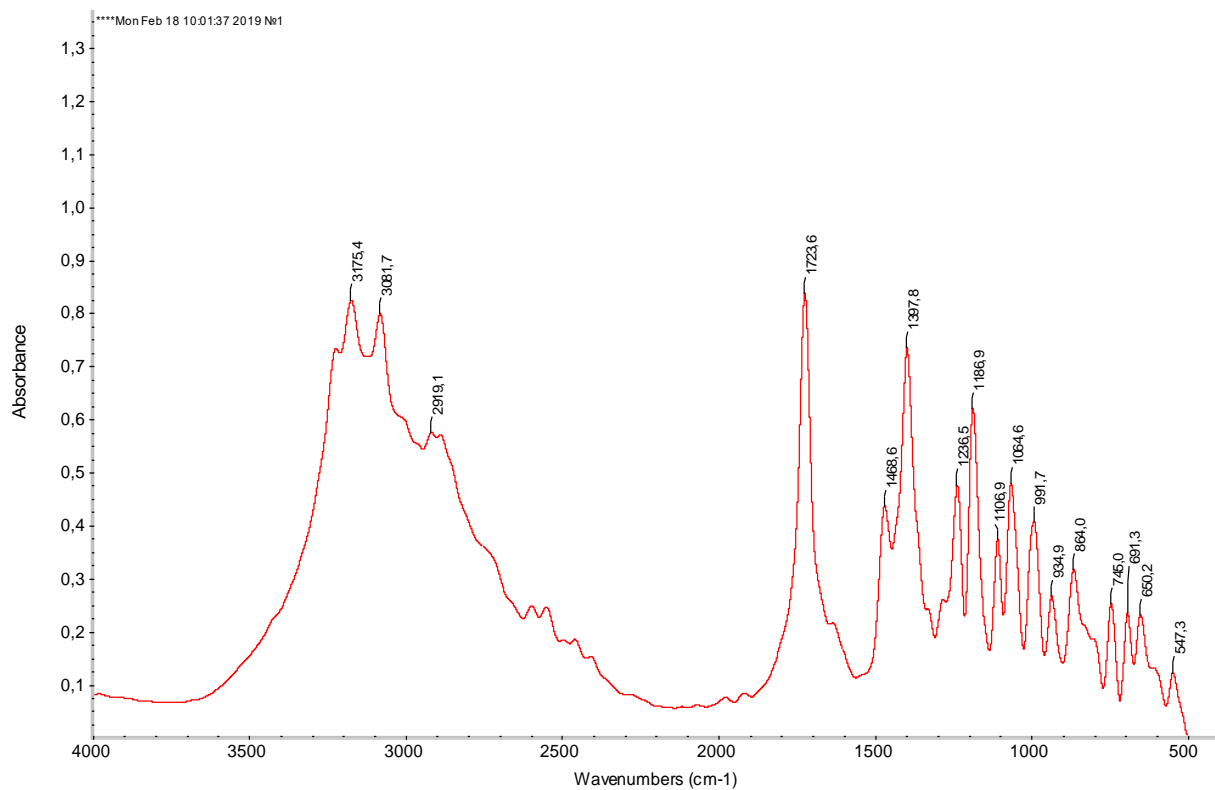


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	Annotation	(ppm)
1	24.03	2415.5	0.0601	11	50.32	5058.9	0.0603	21	130.30	13098.5	0.0371	1	3	24.03	11	10,12	129.33
2	27.94	2808.4	0.0625	12	58.65	5895.7	0.0654	22	130.51	13119.6	0.0896	2	5	27.94	12	20,18	130.02
3	39.37	3957.6	0.1411	13	125.30	12595.3	0.0829	23	130.95	13163.7	0.0676	3	6	49.34	13	19	130.30
4	39.58	3978.7	0.4331	14	125.50	12615.5	0.1051	24	131.93	13262.4	0.1578	4	2	50.32	14	25	130.51
5	39.79	3999.8	0.8557	15	125.75	12641.3	0.0722	25	133.93	13463.7	0.0729	5	7	58.65	15	21	130.95
6	40.00	4020.9	1.0000	16	127.14	12781.3	0.0843	26	134.29	13499.2	0.0790	6	22	125.30	16	9,13	131.93
7	40.21	4042.0	0.8433	17	128.71	12938.5	0.0988	27	162.76	16361.2	0.0508	7	24	125.50	17	27	133.93
8	40.41	4062.1	0.4277	18	129.33	13000.8	0.1883	28	164.25	16511.6	0.0619	8	11	125.75	18	8	134.29
9	40.62	4083.2	0.1421	19	129.39	13006.5	0.0944					9	23	127.14	19	16	162.76
10	49.34	4960.2	0.0650	20	130.02	13070.7	0.0700					10	26	128.71	20	4	164.25

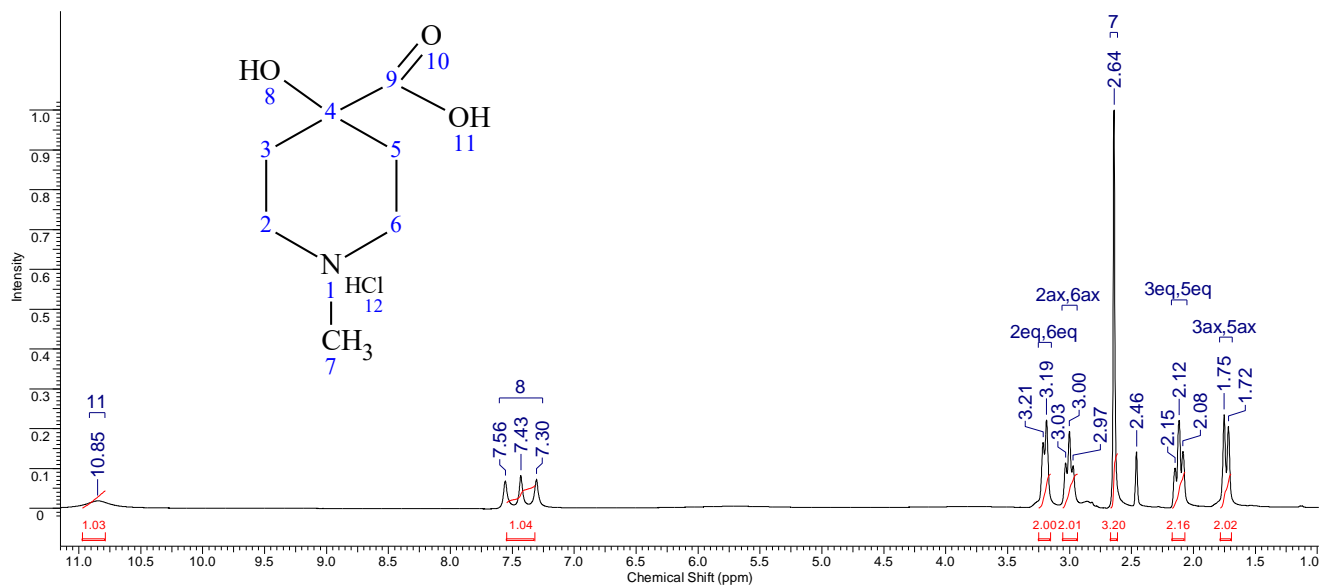
Сурет Д.33 – 2.40 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.34 – 2.40 қосылысының НМҚС спектрі

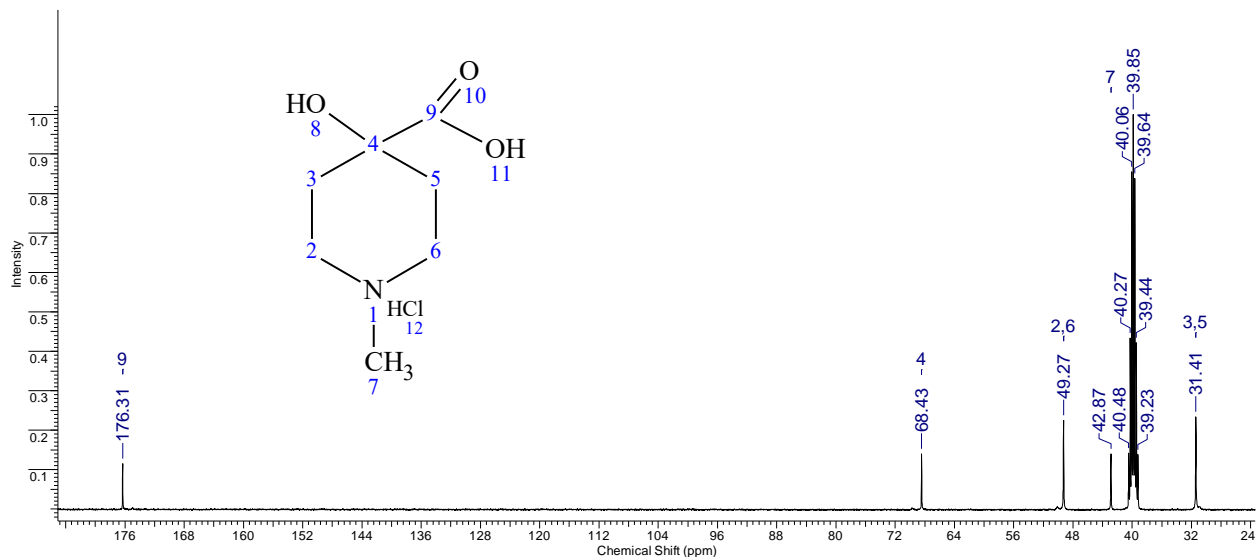


Сурет Д.35 – 2.50 қосылысының ИҚ спектрі



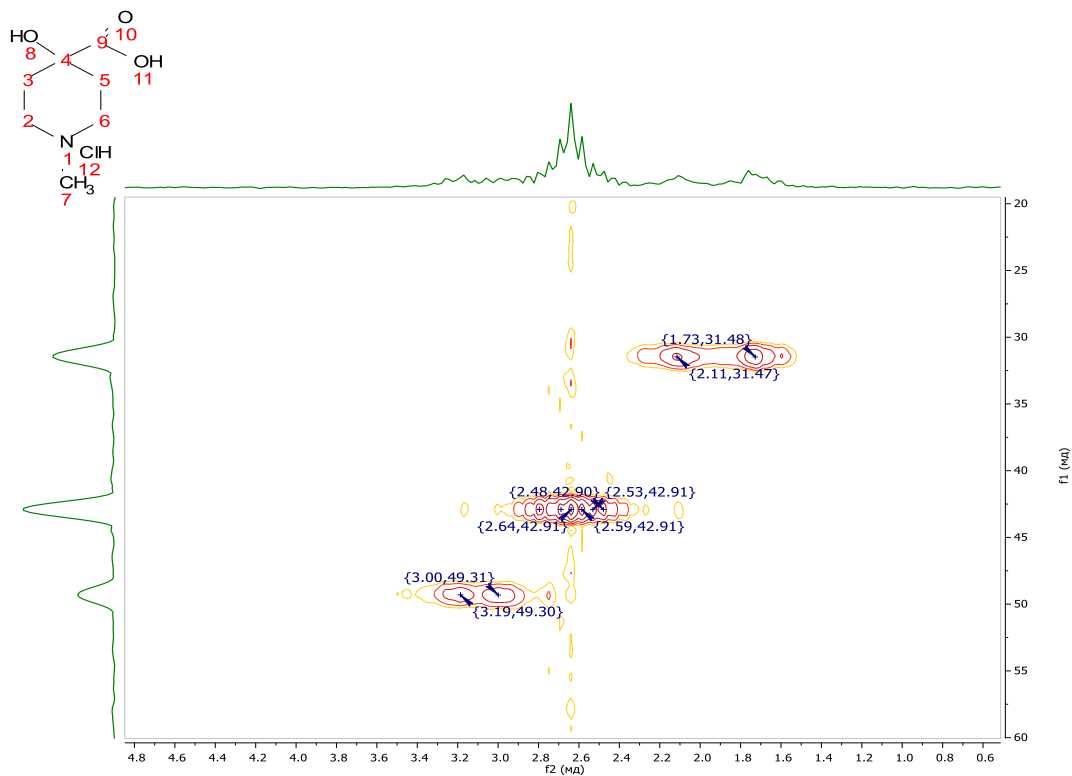
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	1.72	686.4	0.2051	9	3.00	1199.8	0.1932	1	3ax,5ax	[1.69 .. 1.79]	1	[10.78 .. 10.97]	1.027	1.84859e+1
2	1.75	700.2	0.2354	10	3.03	1212.2	0.1138	2	3eq,5eq	[2.05 .. 2.18]	2	[7.32 .. 7.55]	1.036	1.86563e+1
3	2.08	833.4	0.1424	11	3.19	1274.0	0.2218	3	7	[2.61 .. 2.67]	3	[3.15 .. 3.25]	2.003	3.60594e+1
4	2.12	845.8	0.2202	12	3.21	1284.5	0.1649	4	2ax,6ax	[2.94 .. 3.06]	4	[2.93 .. 3.06]	2.012	3.62236e+1
5	2.15	858.6	0.1000	13	7.30	2920.3	0.0724	5	2eq,6eq	[3.15 .. 3.25]	5	[1.69 .. 1.78]	2.024	3.64398e+1
6	2.46	983.2	0.1411	14	7.43	2970.7	0.0821	6	8	[7.26 .. 7.60]	6	[2.07 .. 2.17]	2.159	3.88698e+1
7	2.64	1055.5	1.0000	15	7.56	3021.0	0.0683	7	11	[10.79 .. 10.91]	7	[2.61 .. 2.67]	3.204	5.76796e+1
8	2.97	1187.9	0.1071	16	10.85	4336.7	0.0183							

Сурет Д.36 – 2.50 қосылысының ¹H спектрі

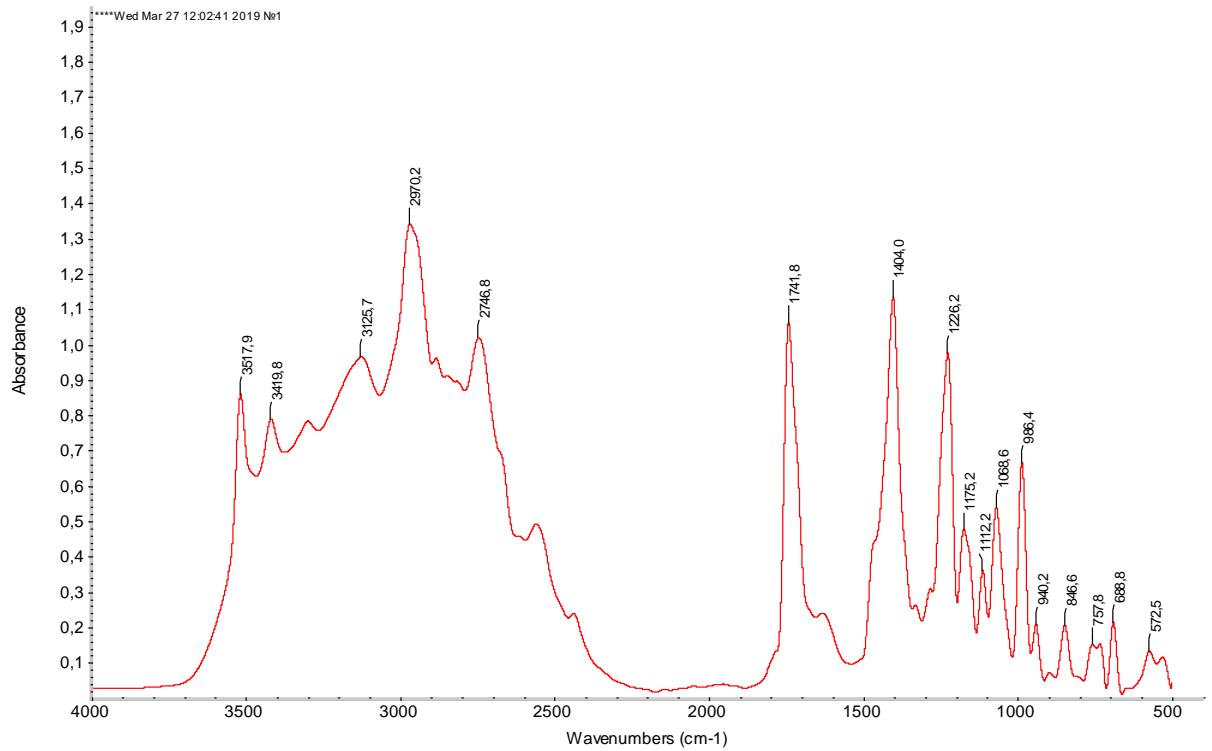


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	31.41	3157.3	0.2343	1	3,5	31.41
2	39.23	3943.3	0.1379	2	7	42.87
3	39.44	3964.4	0.4215	3	2,6	49.27
4	39.64	3984.5	0.8385	4	4	68.43
5	39.85	4005.6	1.0000	5	9	176.31
6	40.06	4026.7	0.8554			
7	40.27	4047.7	0.4338			
8	40.48	4068.8	0.1419			
9	42.87	4309.4	0.1402			
10	49.27	4952.5	0.2247			
11	68.43	6879.0	0.1395			
12	176.31	17723.1	0.1151			

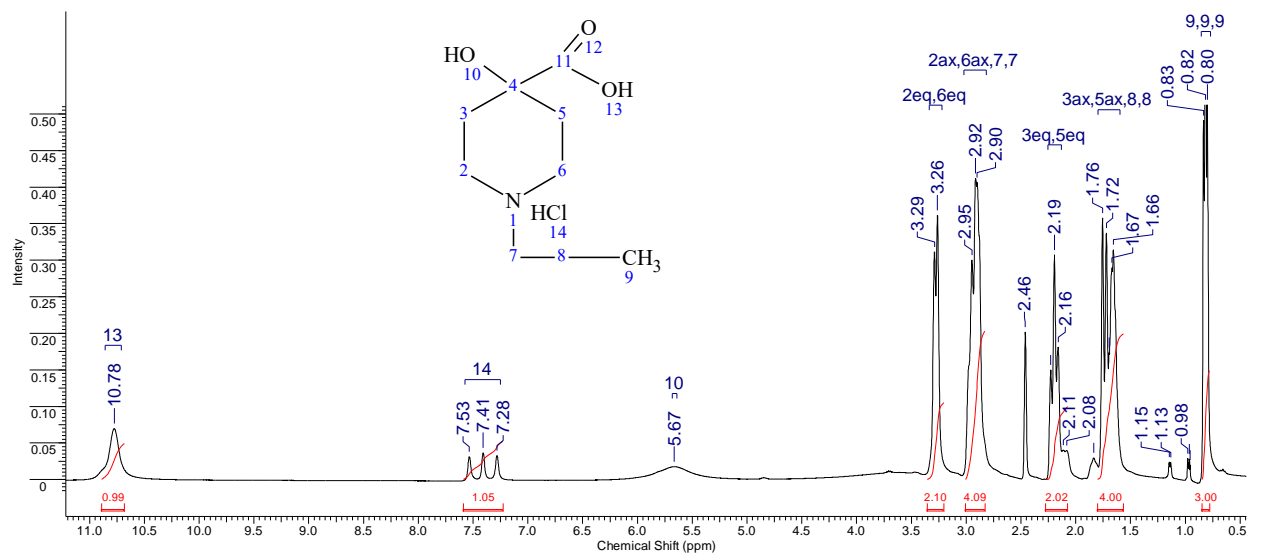
Сурет Д.37 – 2.50 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.38 – 2.50 қосылысының НМҚС спектрі

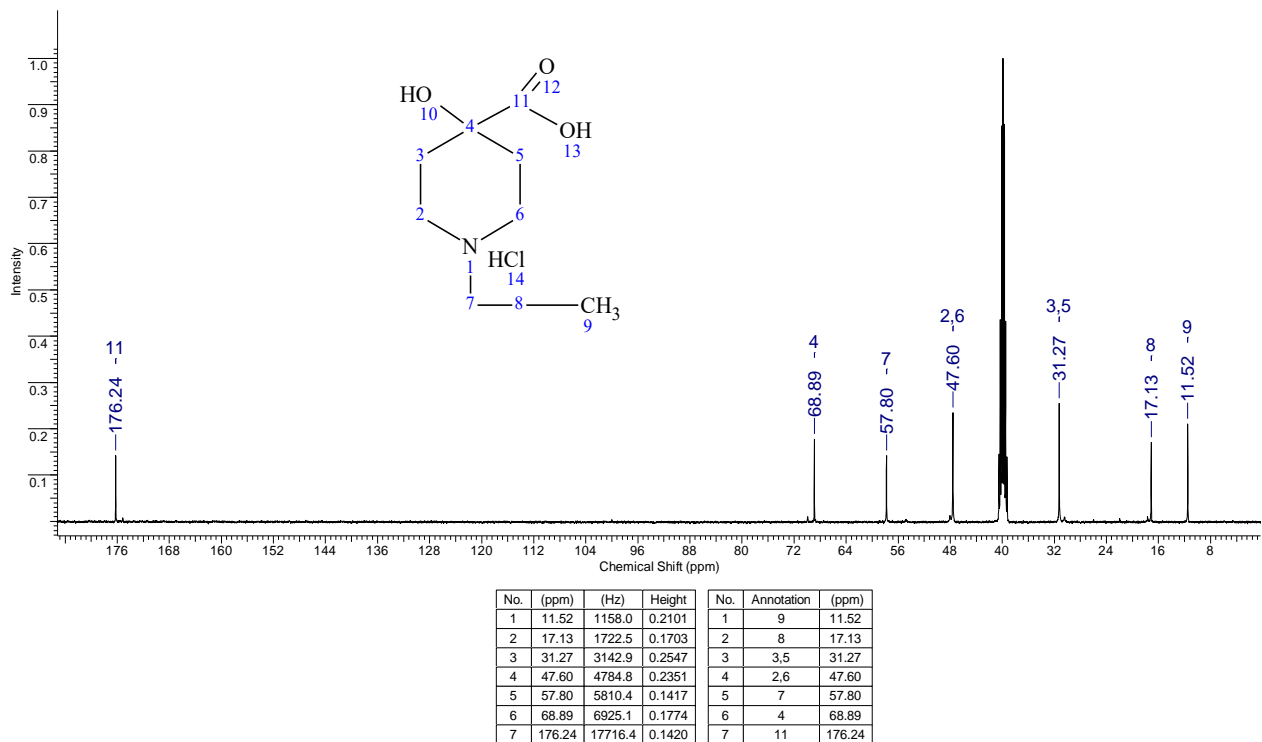


Сурет Д.39 – 2.51 қосылысының ИҚ спектрі

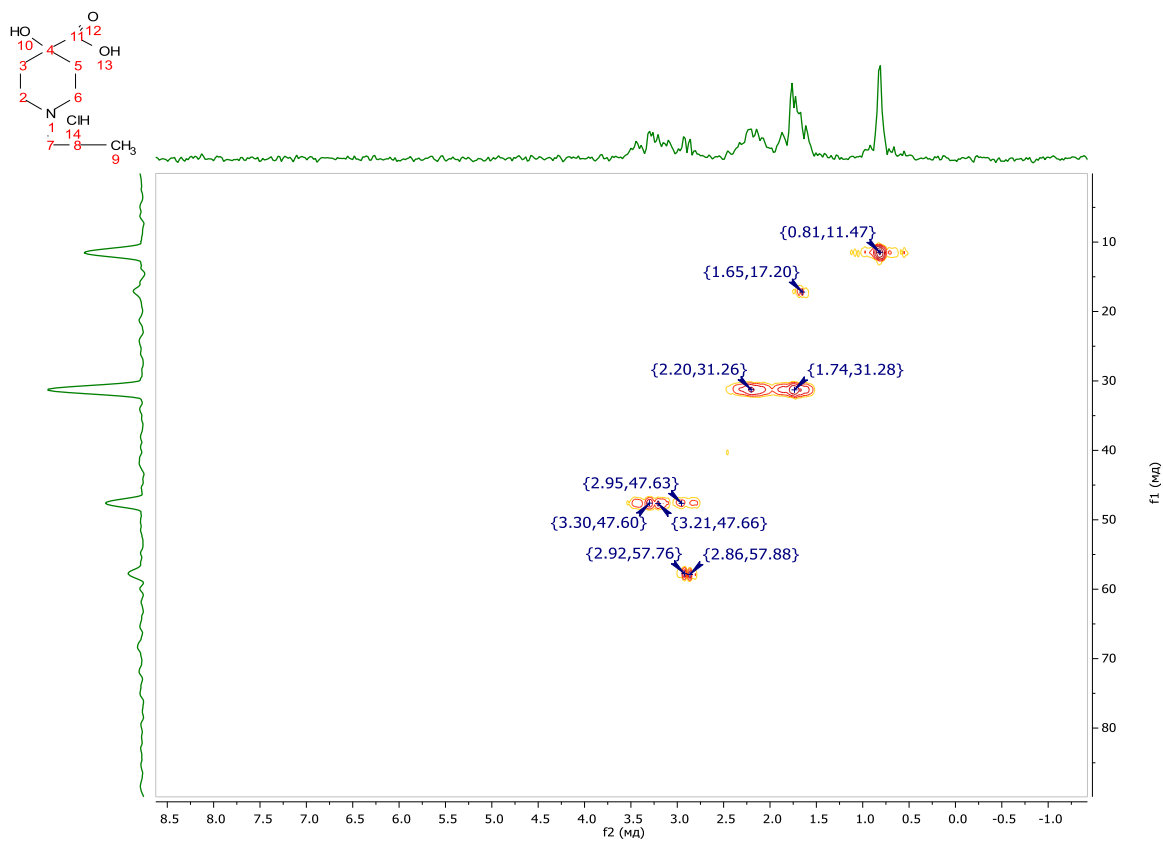


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.80	319.2	0.5317	12	1.70	677.7	0.1738	23	2.92	1165.4	0.4118	1	9,9,9	[0.77 .. 0.85]	1	[10.68 .. 10.89]	0.994	1.35155e+1
2	0.82	326.5	1.0000	13	1.72	687.8	0.3372	24	2.95	1178.3	0.3001	2	3ax,5ax,8,8	[1.60 .. 1.80]	2	[7.23 .. 7.59]	1.053	1.43162e+1
3	0.83	333.8	0.4909	14	1.76	702.0	0.3573	25	3.26	1304.2	0.3611	3	3eq,5eq	[2.13 .. 2.25]	3	[2.07 .. 2.27]	2.017	2.74256e+1
4	0.96	382.4	0.0198	15	1.84	734.1	0.0295	26	3.29	1314.7	0.3112	4	2ax,6ax,7,7	[2.82 .. 3.02]	4	[3.21 .. 3.36]	2.104	2.86161e+1
5	0.96	384.6	0.0279	16	2.08	832.1	0.0397	27	5.67	2265.0	0.0176	5	2eq,6eq	[3.22 .. 3.34]	5	[0.78 .. 0.85]	3.001	4.08194e+1
6	0.97	388.3	0.0233	17	2.11	845.3	0.0402	28	7.28	2911.1	0.0328	6	10	[5.64 .. 5.68]	6	[1.56 .. 1.80]	4.003	5.44467e+1
7	0.98	390.6	0.0287	18	2.16	863.7	0.1810	29	7.41	2961.5	0.0365	7	14	[7.25 .. 7.57]	7	[2.83 .. 3.01]	4.089	5.56130e+1
8	1.13	452.9	0.0234	19	2.19	876.9	0.3072	30	7.53	3011.9	0.0314	8	13	[10.71 .. 10.86]				
9	1.15	458.8	0.0238	20	2.23	890.7	0.1500	31	10.78	4307.9	0.0698							
10	1.66	662.6	0.3142	21	2.46	983.6	0.2013											
11	1.67	667.2	0.2897	22	2.90	1159.0	0.4063											

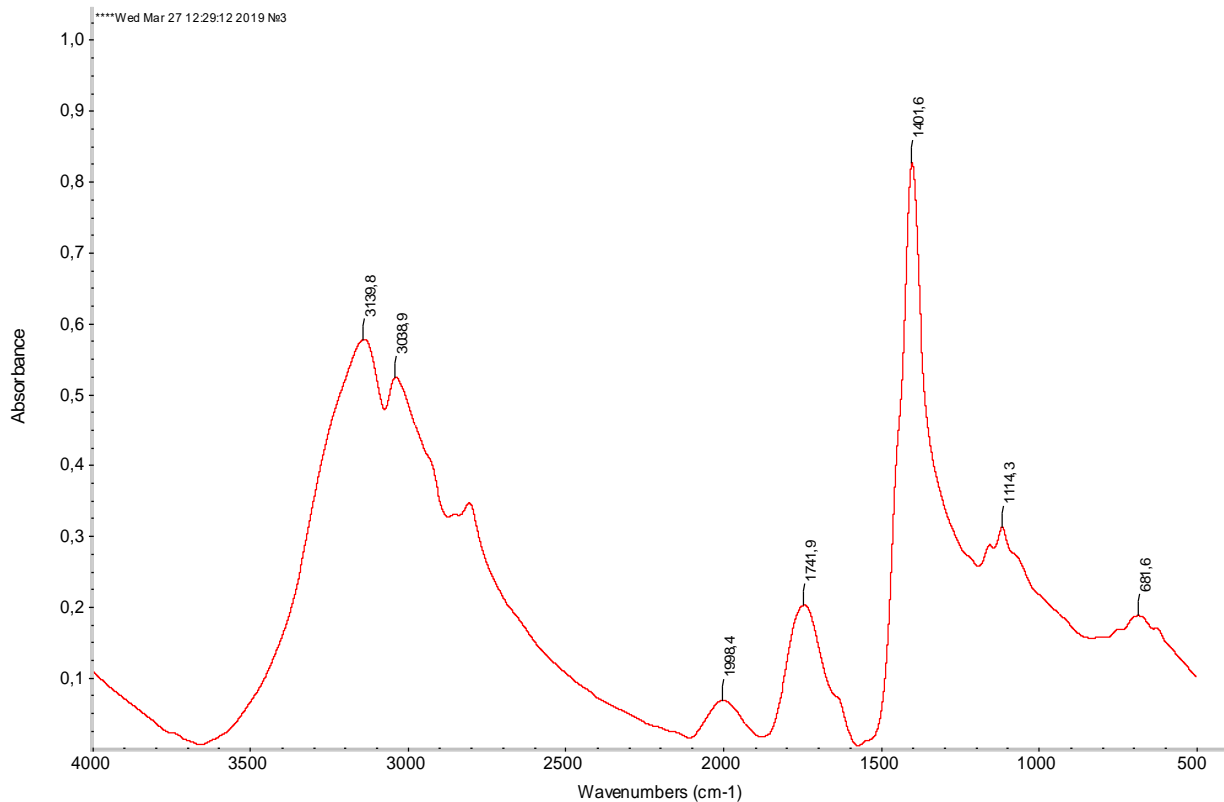
Сурет Д.40 – 2.51 қосылысының ¹H спектрі



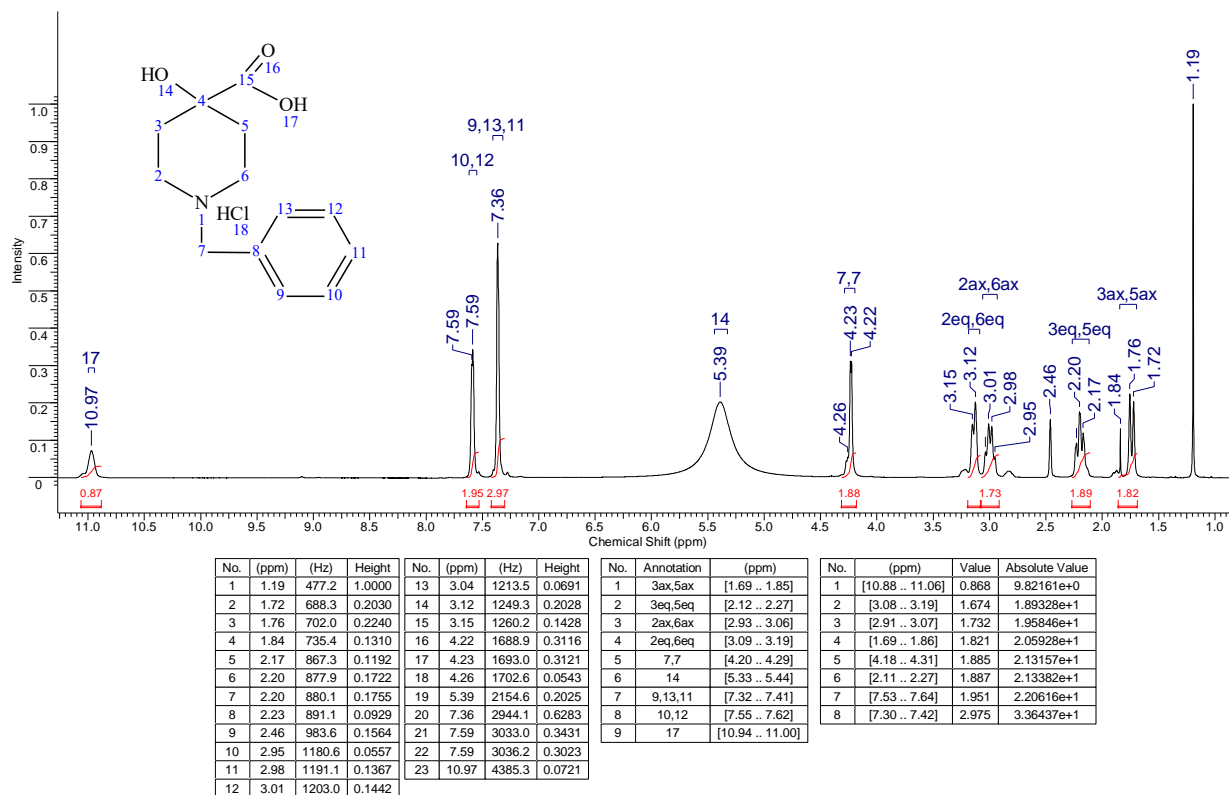
Сурет Д.41 – 2.51 қосылысының ^{13}C спектрі



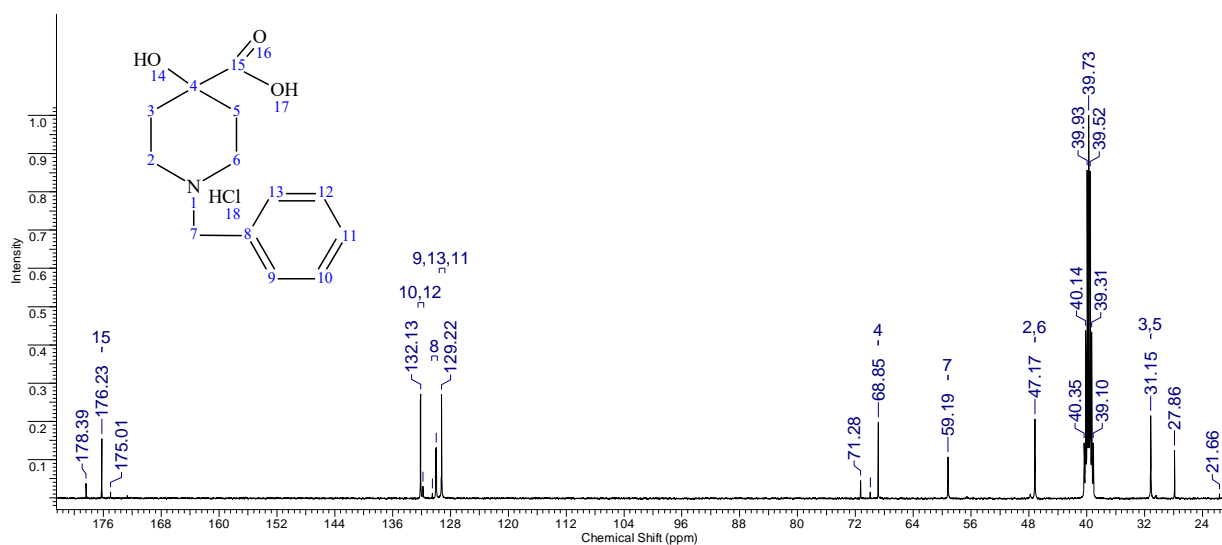
Сурет Д.42 – 2.51 қосылысының НМҚС спектрі



Сурет Д.43 – 2.52 қосылысының ИҚ спектрі

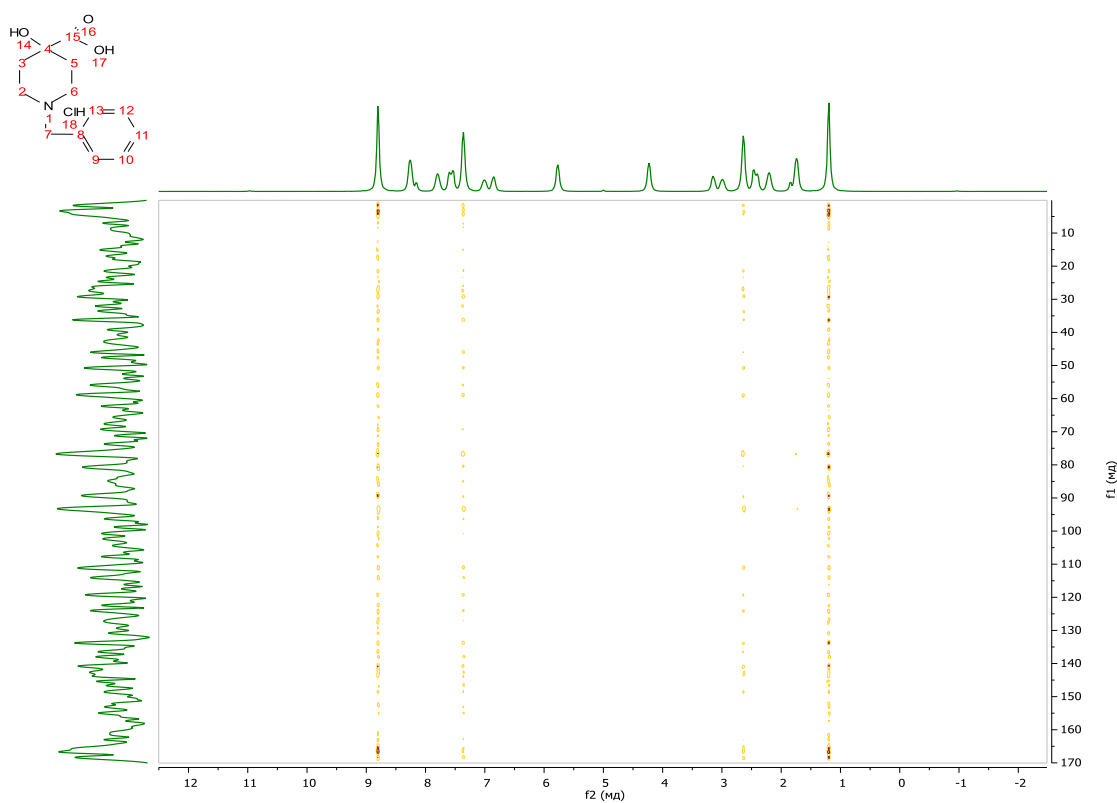


Сурет Д.44 – 2.52 қосылысының ¹H спектрі

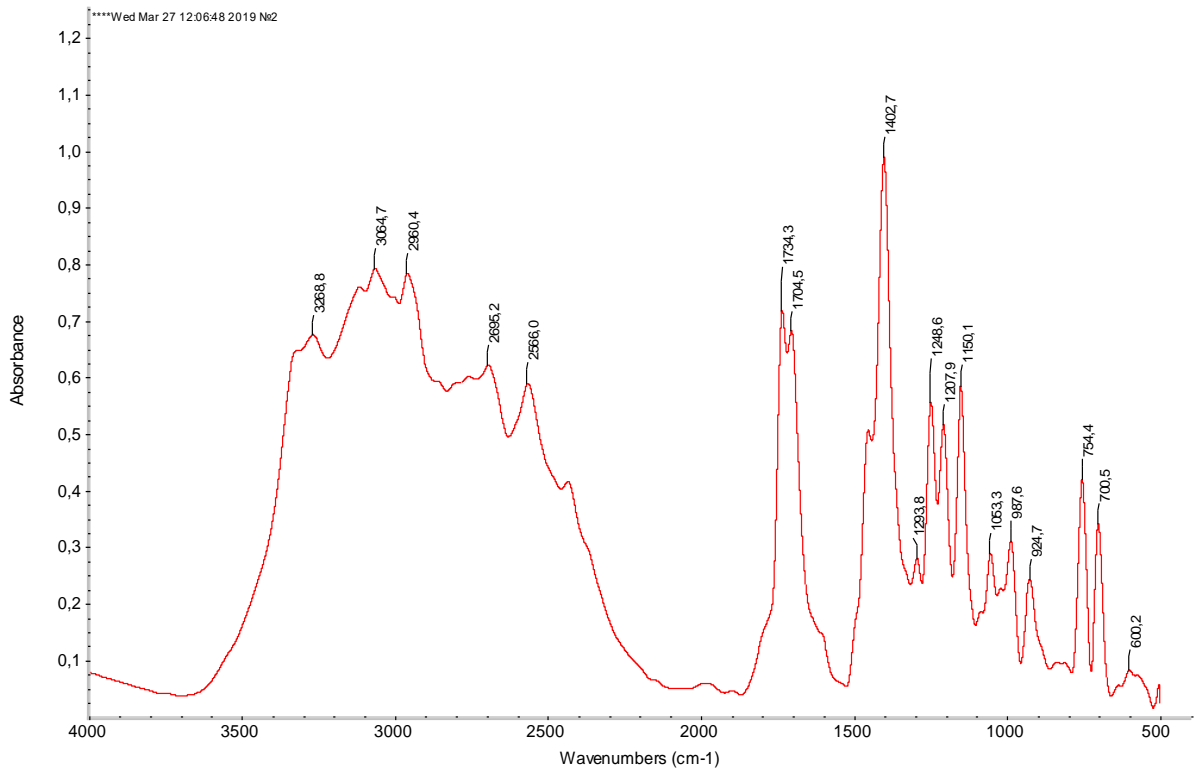


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	21.66	2177.8	0.0098	13	68.85	6921.2	0.1978	1	3,5	31.15
2	27.86	2800.8	0.1230	14	69.95	7031.4	0.0149	2	2,6	47.17
3	31.15	3131.4	0.2142	15	71.28	7165.6	0.0453	3	7	59.19
4	39.10	3930.8	0.1432	16	129.22	12990.2	0.2695	4	4	[68.84 .. 68.88]
5	39.31	3951.9	0.4336	17	129.97	13065.0	0.1316	5	9,13,11	[128.78 .. 129.56]
6	39.52	3973.0	0.8535	18	130.05	13073.6	0.1275	6	8	[129.81 .. 130.61]
7	39.73	3994.1	1.0000	19	130.49	13117.7	0.0114	7	10,12	[131.71 .. 132.46]
8	39.93	4014.2	0.8572	20	131.80	13249.0	0.0296	8	15	176.23
9	40.14	4035.3	0.4367	21	132.13	13282.6	0.2706			
10	40.35	4056.4	0.1435	22	175.01	17592.8	0.0146			
11	47.17	4741.7	0.2060	23	176.23	17715.5	0.1537			
12	59.19	5950.3	0.1070	24	178.39	17933.0	0.0370			

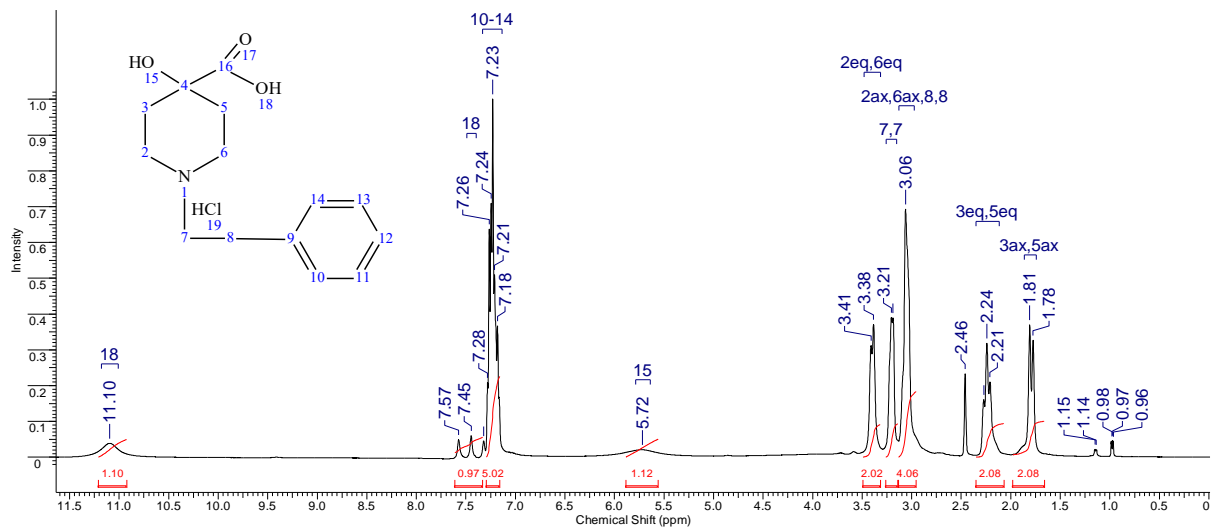
Сурет Д.45 – 2.52 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.46 – 2.52 қосылысының НМҚС спектрі

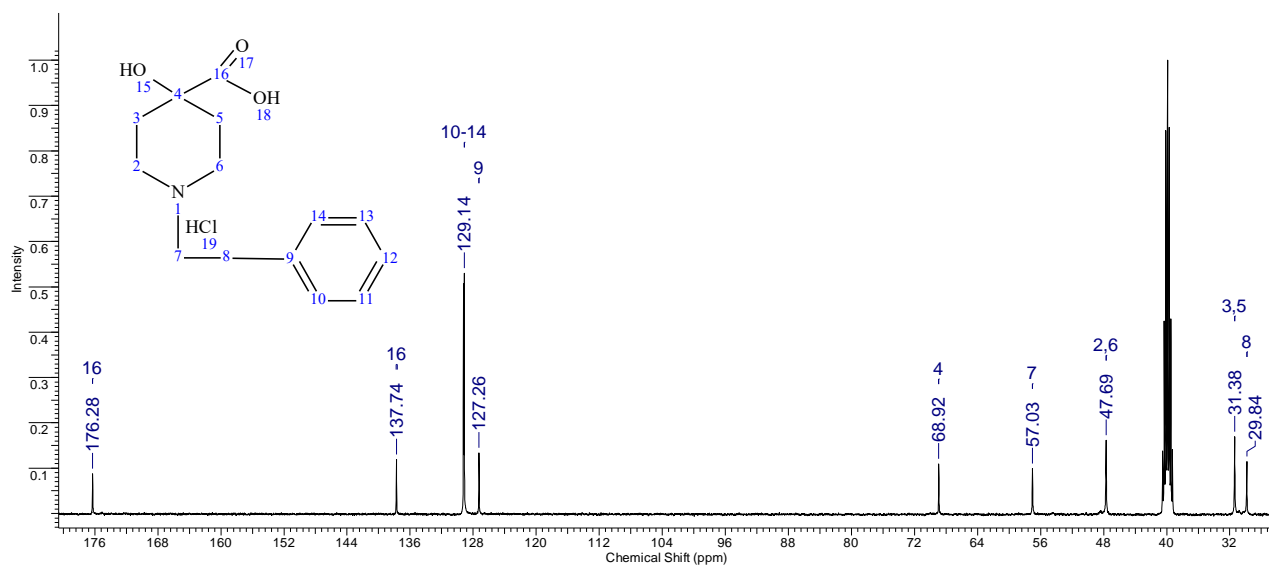


Сурет Д.47 – 2.53 қосылысының ИҚ спектрі



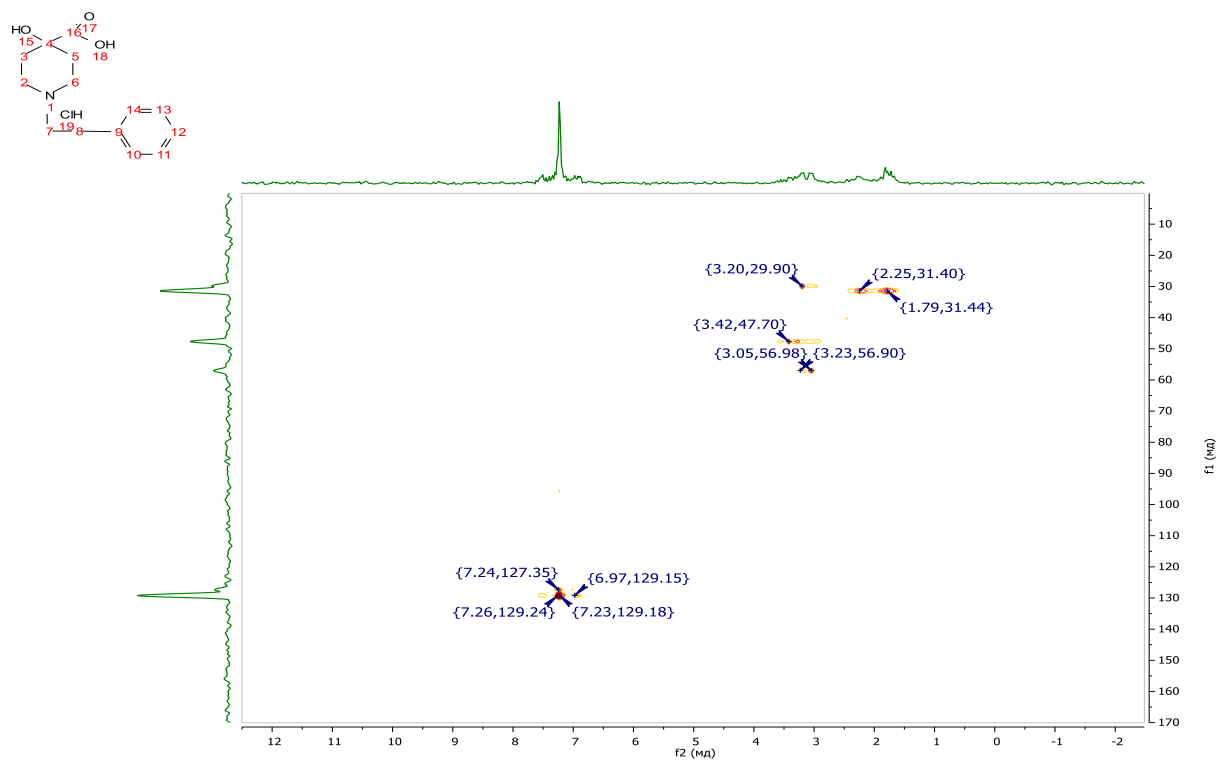
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.96	385.6	0.0432	15	3.38	1353.2	0.3707	1	3ax,5ax	[1.74 .. 1.86]	1	[7.33 .. 7.61]	0.966	1.43422e+1
2	0.97	388.3	0.0469	16	3.41	1363.3	0.3126	2	3eq,5eq	[2.11 .. 2.35]	2	[10.92 .. 11.21]	1.099	1.63207e+1
3	0.98	392.0	0.0450	17	5.72	2286.5	0.0209	3	2ax,6ax,8,8	[2.97 .. 3.13]	3	[5.56 .. 5.89]	1.120	1.66250e+1
4	1.14	454.7	0.0209	18	7.18	2871.3	0.3663	4	7,7	[3.15 .. 3.26]	4	[3.32 .. 3.49]	2.018	2.99544e+1
5	1.15	459.3	0.0216	19	7.21	2882.7	0.5093	5	2eq,6eq	[3.32 .. 3.48]	5	[3.14 .. 3.26]	2.068	3.06964e+1
6	1.78	709.8	0.3268	20	7.23	2890.1	1.0000	6	15	[5.64 .. 5.78]	6	[1.66 .. 1.98]	2.076	3.08157e+1
7	1.81	723.1	0.3702	21	7.24	2896.0	0.7095	7	10-14	[7.14 .. 7.33]	7	[2.07 .. 2.35]	2.079	3.08578e+1
8	2.21	883.4	0.2099	22	7.26	2903.8	0.6376	8	18	[7.40 .. 7.49]	8	[2.95 .. 3.13]	4.064	6.03342e+1
9	2.24	895.7	0.3185	23	7.28	2910.7	0.2078	9	18	[11.01 .. 11.18]	9	[7.16 .. 7.29]	5.020	7.45275e+1
10	2.27	908.5	0.1605	24	7.32	2926.3	0.0459							
11	2.46	983.6	0.2329	25	7.45	2977.1	0.0603							
12	3.06	1224.1	0.6931	26	7.57	3027.5	0.0484							
13	3.19	1274.4	0.3892	27	11.10	4435.6	0.0389							
14	3.21	1281.8	0.3901											

Сурет Д.48 – 2.53 қосылысының ¹H спектрі

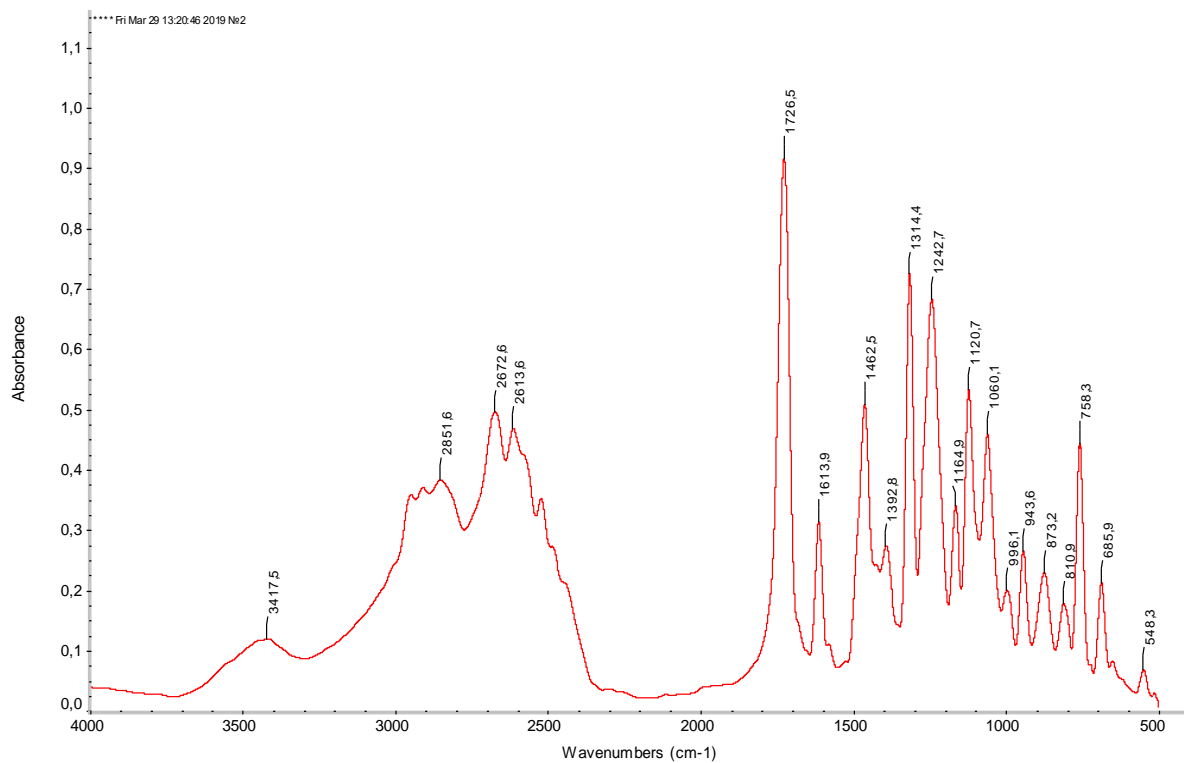


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	29.84	3000.1	0.1144	1	8	29.84
2	31.38	3154.4	0.1689	2	3,5	31.38
3	47.69	4794.4	0.1614	3	2,6	47.69
4	57.03	5732.7	0.0987	4	7	57.03
5	68.92	6927.9	0.1093	5	4	68.92
6	127.26	12792.8	0.1336	6	9	127.26
7	129.14	12981.6	0.5299	7	10-14	129.14
8	129.23	12991.2	0.5070	8	16	[137.63...137.75]
9	137.74	13846.1	0.1191	9	16	176.28
10	176.28	17720.3	0.0881			

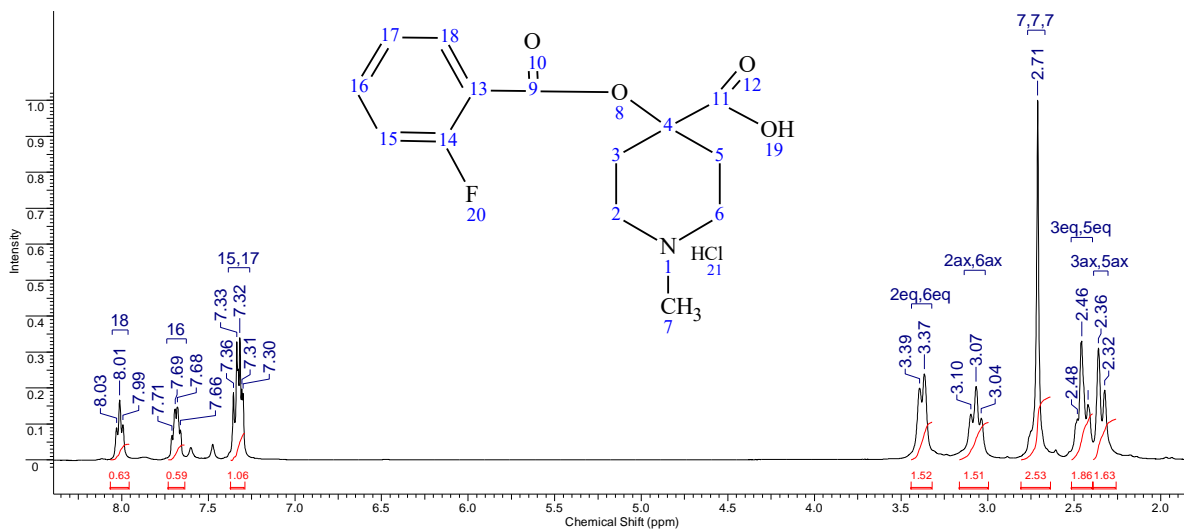
Сурет Д.49 – 2.53 қосылысының ¹³C спектрі



Сурет Д.50 – 2.53 қосылысының НМҚС спектрі

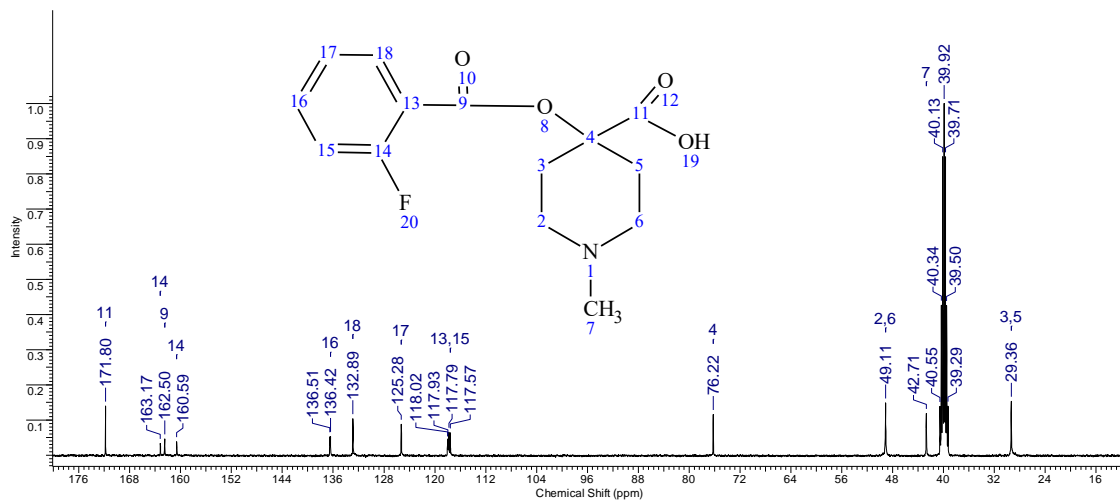


Сурет Д.51 – 2.54 қосылысының ИҚ спектрі



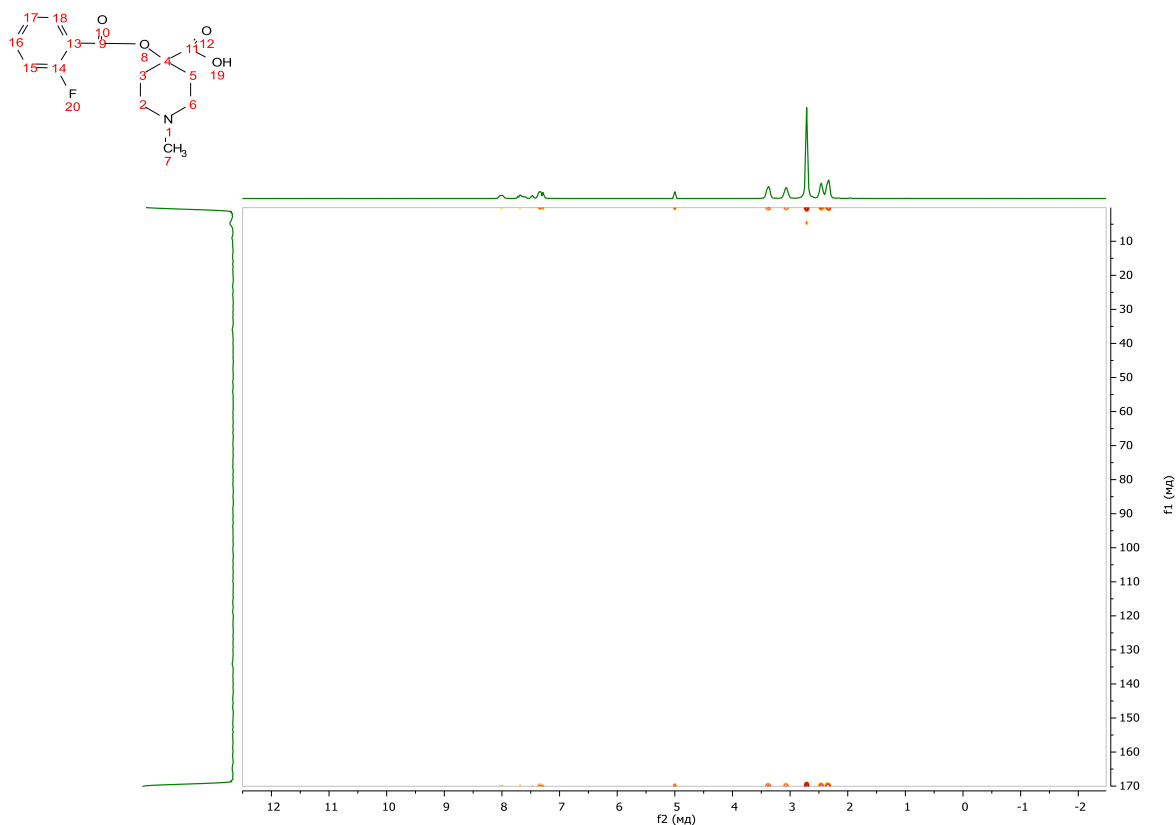
No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	2.32	929.1	0.1944	13	7.31	2920.8	0.1973	1	3ax,5ax	[2.30 .. 2.39]	1	[7.64 .. 7.73]	0.595	1.51968e+1
2	2.36	943.3	0.3112	14	7.32	2925.3	0.3399	2	3eq,5eq	[2.40 .. 2.52]	2	[7.96 .. 8.07]	0.634	1.61985e+1
3	2.42	967.6	0.1541	15	7.33	2932.2	0.3282	3	7,7,7	[2.67 .. 2.77]	3	[7.29 .. 7.37]	1.056	2.69732e+1
4	2.46	982.3	0.3302	16	7.36	2940.4	0.1874	4	2ax,6ax	[3.01 .. 3.14]	4	[2.99 .. 3.16]	1.505	3.84619e+1
5	2.48	991.9	0.1146	17	7.66	3063.2	0.0836	5	2eq,6eq	[3.32 .. 3.44]	5	[3.32 .. 3.44]	1.518	3.87976e+1
6	2.71	1083.9	1.0000	18	7.68	3069.6	0.1473	6	15,17	[7.26 .. 7.38]	6	[2.26 .. 2.39]	1.635	4.17729e+1
7	3.04	1214.0	0.1157	19	7.69	3075.1	0.1419	7	16	[7.63 .. 7.74]	7	[2.40 .. 2.52]	1.858	4.74765e+1
8	3.07	1225.9	0.2043	20	7.71	3082.0	0.0679	8	18	[7.96 .. 8.05]	8	[2.64 .. 2.81]	2.526	6.45399e+1
9	3.10	1237.8	0.1279	21	7.99	3195.5	0.0981							
10	3.37	1345.4	0.2391	22	8.01	3202.9	0.1664							
11	3.39	1356.4	0.1995	23	8.03	3210.2	0.0897							
12	7.30	2918.0	0.1853	24	11.47	4584.0	0.0209							

Сурет Д.52 – 2.54 қосылысының ¹H спектрі

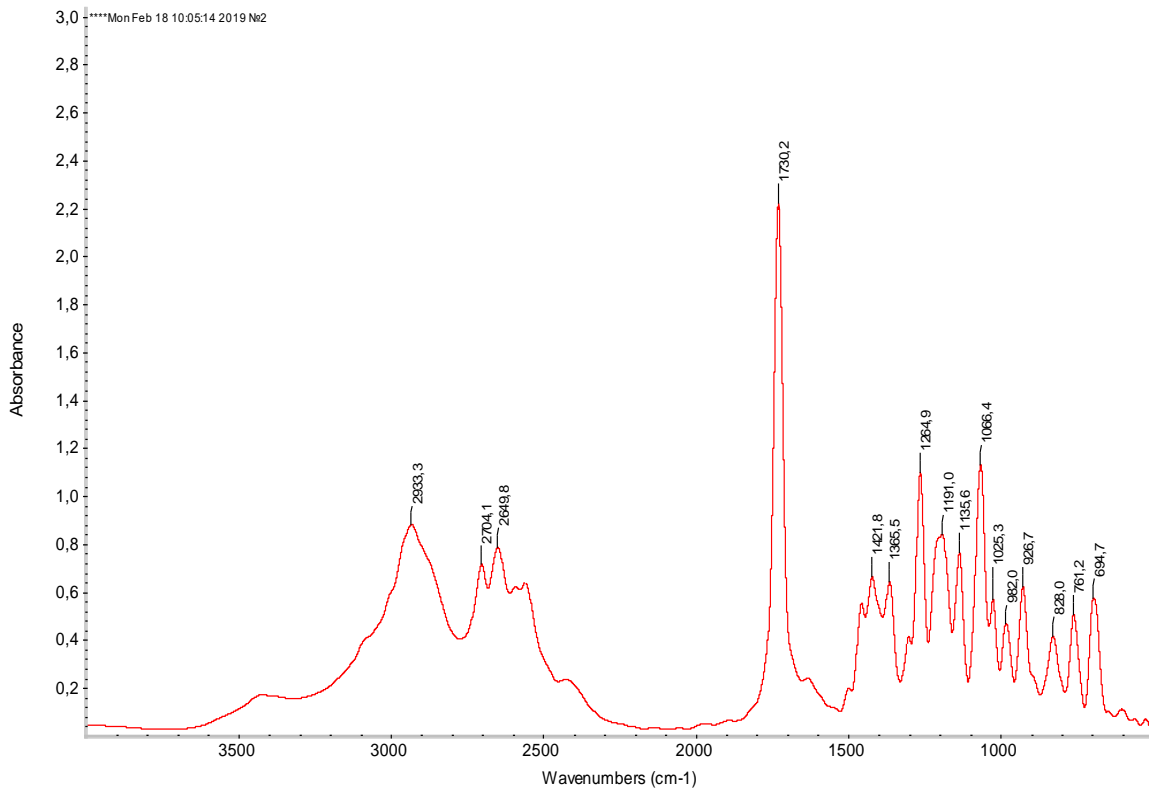


No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)
1	29.36	2951.3	0.1529	13	117.79	11841.0	0.0653	1	3,5	29.36
2	39.29	3950.0	0.1392	14	117.93	11854.4	0.0459	2	7	42.71
3	39.50	3971.1	0.4261	15	118.02	11864.0	0.0400	3	2,6	49.11
4	39.71	3992.1	0.8489	16	125.28	12593.4	0.0875	4	4	76.22
5	39.92	4013.2	1.0000	17	132.89	13359.2	0.1036	5	13,15	117.57
6	40.13	4034.3	0.8492	18	136.42	13713.9	0.0526	6	17	125.28
7	40.34	4055.4	0.4268	19	136.51	13722.5	0.0517	7	18	132.89
8	40.55	4076.5	0.1386	20	160.59	16143.6	0.0379	8	16	136.42
9	42.71	4293.1	0.1183	21	162.50	16335.3	0.0464	9	14	160.59
10	49.11	4937.2	0.1482	22	163.17	16402.4	0.0336	10	9	162.50
11	76.22	7662.1	0.1159	23	171.80	17270.7	0.1395	11	14	163.17
12	117.57	11819.0	0.0626					12	11	171.80

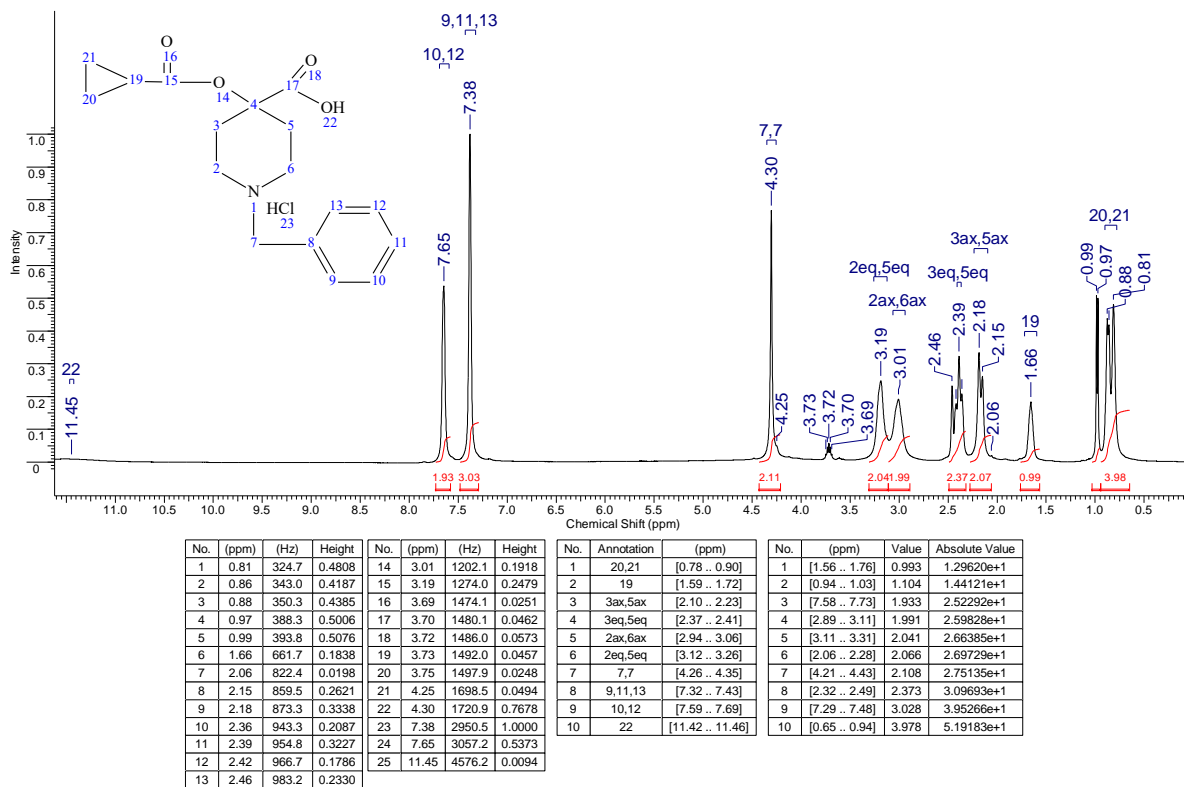
Сурет Д.53 – 2.54 қосылысының ^{13}C спектрі



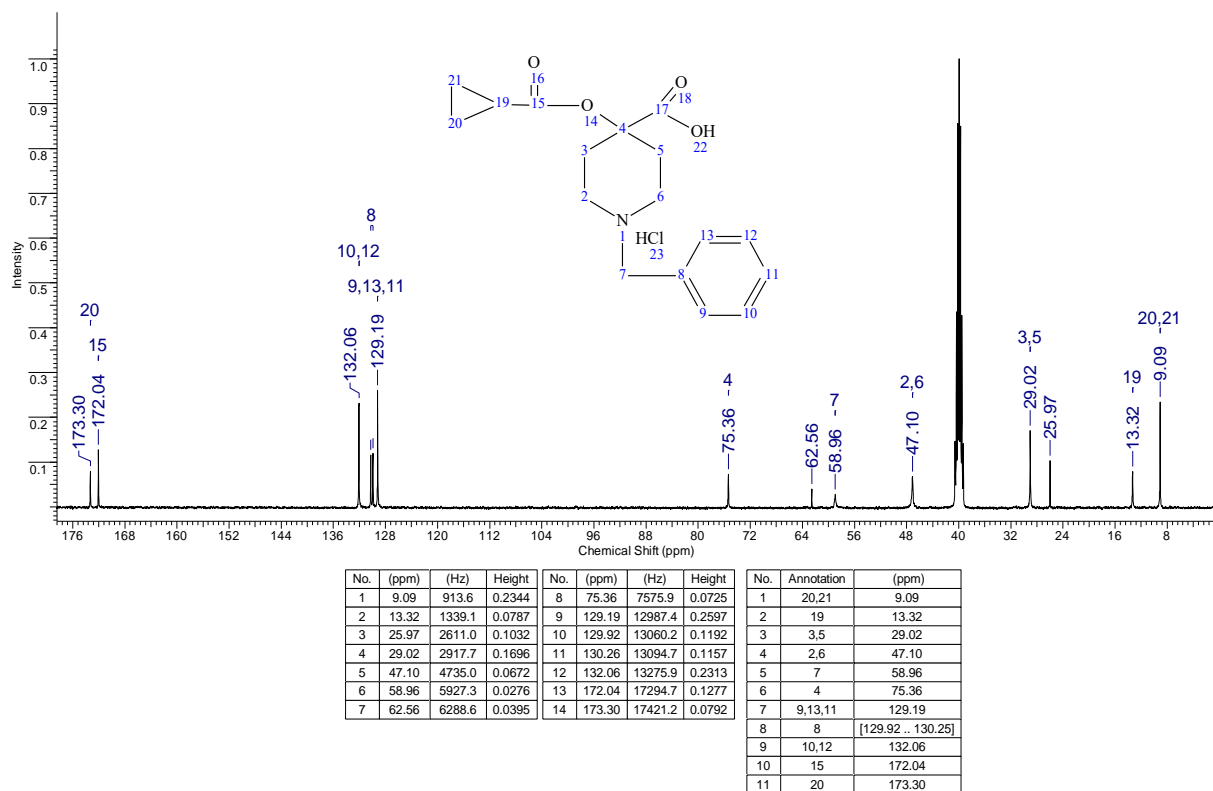
Сурет Д.54 – 2.54 қосылысының НМҚС спектрі



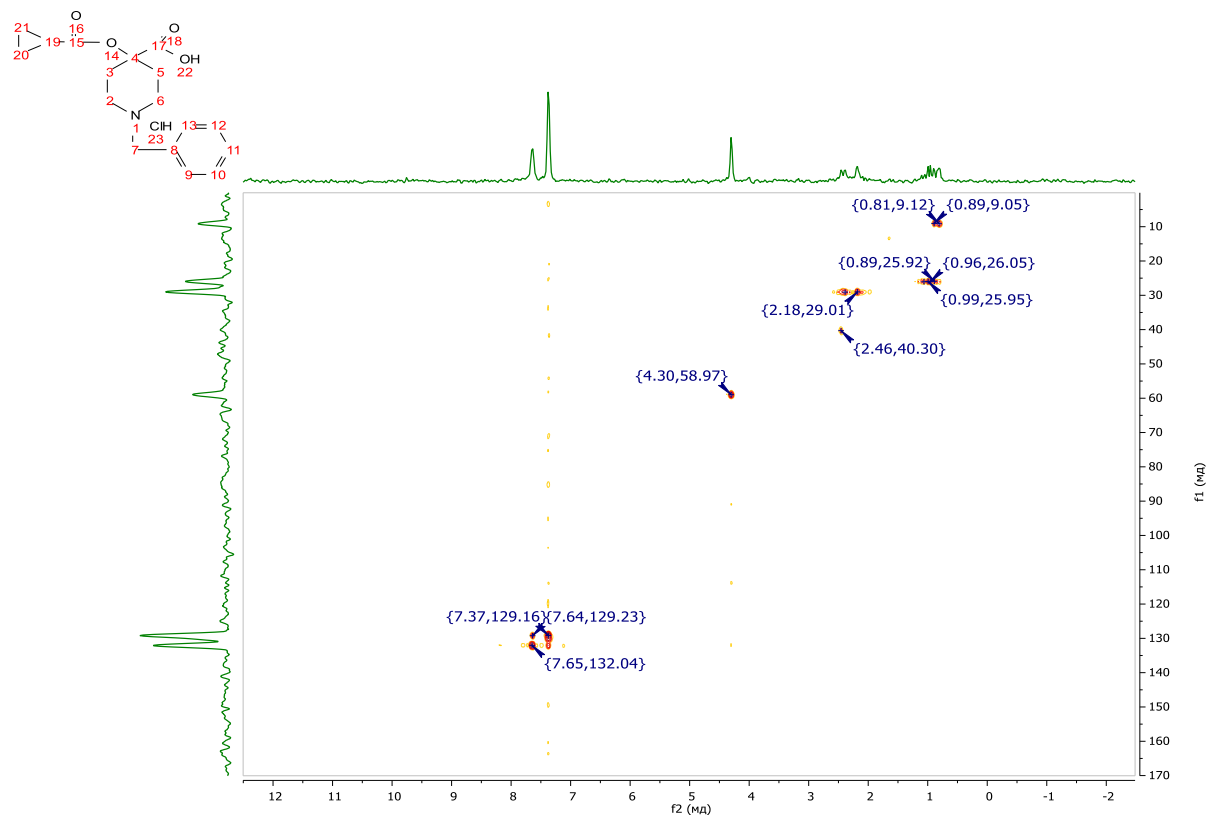
Сурет Д.55 – 2.55 қосылысының ИҚ спектрі



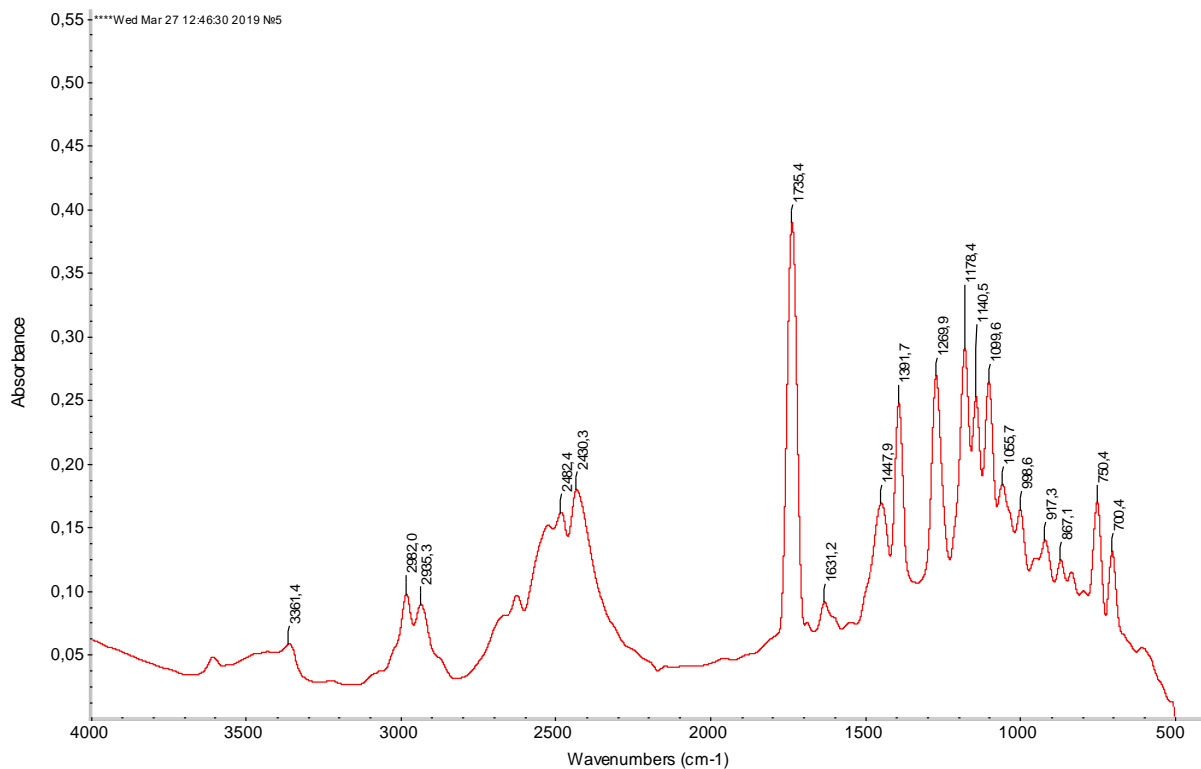
Сурет Д.56 – 2.55 қосылысының ¹H спектрі



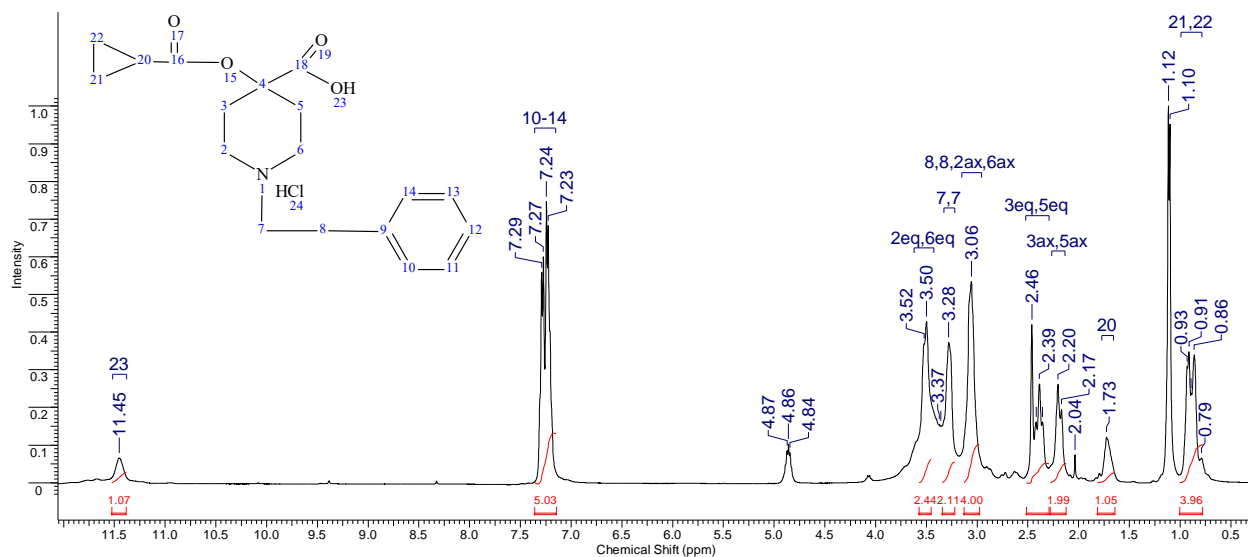
Сурет Д.57 – 2.55 қосылысының ^{13}C спектрі



Сурет Д.58 – 2.55 қосылысының НМҚС спектрі



Сурет Д.59 – 2.56 қосылысының ИҚ спектрі



No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	(ppm)	(Hz)	Height	No.	Annotation	(ppm)	No.	(ppm)	Value	Absolute Value
1	0.79	315.5	0.0657	11	2.20	881.1	0.2617	21	3.52	1408.2	0.3690	1	21,22	[0.79 .. 0.99]	1	[1.64 .. 1.81]	1.048	8.19021e+0
2	0.86	344.8	0.3398	12	2.36	942.0	0.1615	22	4.84	1936.2	0.0800	2	20	[1.66 .. 1.77]	2	[11.38 .. 11.52]	1.075	8.40019e+0
3	0.89	356.3	0.2374	13	2.39	953.9	0.2625	23	4.86	1942.1	0.1027	3	3ax,5ax	[2.13 .. 2.26]	3	[2.29 .. 2.51]	1.950	1.52361e+1
4	0.91	365.0	0.3477	14	2.42	967.2	0.1609	24	4.87	1948.1	0.0850	4	3eq,5eq	[2.29 .. 2.52]	4	[2.12 .. 2.28]	1.991	1.55618e+1
5	0.93	372.3	0.3090	15	2.46	983.6	0.4195	25	7.23	2888.7	0.6822	5	8,8,2ax,6ax	[2.96 .. 3.15]	5	[3.22 .. 3.34]	2.112	1.65041e+1
6	1.10	440.1	0.9522	16	3.06	1222.2	0.5336	26	7.24	2896.0	0.7458	6	7,7	[3.22 .. 3.33]	6	[3.45 .. 3.57]	2.438	1.90510e+1
7	1.12	446.0	1.0000	17	3.28	1311.1	0.3729	27	7.27	2907.9	0.6000	7	2eq,6eq	[3.43 .. 3.62]	7	[0.78 .. 1.00]	3.961	3.09592e+1
8	1.73	690.1	0.1210	18	3.36	1341.8	0.1515	28	7.29	2914.8	0.5576	8	10-14	[7.15 .. 7.36]	8	[2.98 .. 3.13]	4.004	3.12951e+1
9	2.04	813.7	0.0744	19	3.37	1349.1	0.1548	29	11.45	4577.6	0.0656	9	23	[11.38 .. 11.52]	9	[7.15 .. 7.36]	5.027	3.92844e+1
10	2.17	866.9	0.1955	20	3.50	1398.5	0.4275											

Сурет Д.60 – 2.56 қосылысының ¹H спектрі

