

Г.С. Ахметова¹, Ф.М. Садырбаева², У.Б. Исаева¹,
К.Д. Пралиев¹, Т.М. Сейлханов³, В.К. Ю^{1,2}, Д.А. Султанова²

¹Институт химических наук им. А.Б. Бектурова, Алматы, Казахстан;

²Казахстанско-Британский технический университет, Алматы, Казахстан;

³Кокшетауский государственный университет им. Ш. Уалиханова, Казахстан

(E-mail: gulgakhmet@mail.ru)

Направленный синтез С- и N-замещенных феноксипропинилпиперидинов с противоионфекционным действием

Конденсацией 1-(метил-, пропил-, бензил- и 2-фенилэтил)пиперидин-4-онов с феноксипропаргиллом в условиях реакции Фаворского в абсолютном бензоле в присутствии пятикратного избытка порошкообразного технического КОН при соотношении пиперидон-4: феноксипропаргилл=1:1,5 получены соответствующие 4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-олы. При ацилировании третичных феноксипропиниловых пиперидолов циклопропанкарбонилхлоридом в диоксане при комнатной температуре или нагревании образуются соответствующие гидрохлориды сложных эфиров. Строение синтезированных соединений подтверждено данными спектроскопии ЯМР и ИКС. Показано, что гидрохлорид 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси пиперидина проявил противомикробную активность *in vitro* в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-BAA-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-BAA-39, *Candida albicans* ATCC 10231. Гидрохлорид 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси пиперидина подавлял рост музейных штаммов микроорганизмов, кроме *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

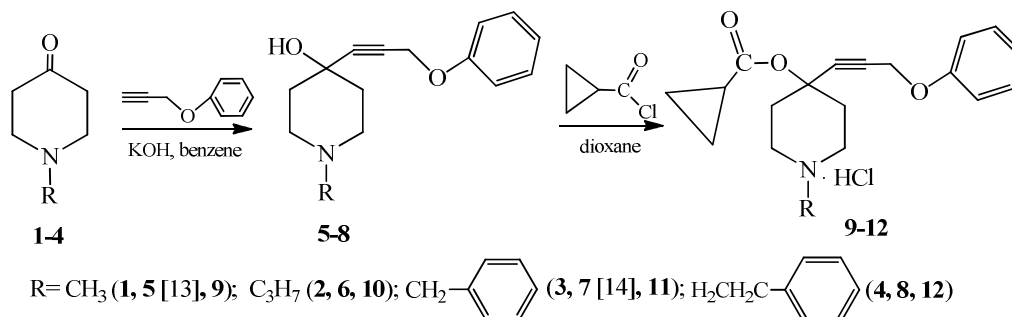
Ключевые слова: феноксипропаргиллпиперидин-4-ол, циклопропанкарбонилхлорид, сложные эфиры, противомикробная активность, реакция Фаворского.

Поиск новых соединений с антимикробным и вирулицидным действием, в том числе обладающих способностью вызывать реверсию лекарственной чувствительности, относится к приоритетному направлению в области разработки новых противоионфекционных препаратов. Актуальность НИР, несмотря на большой ассортимент антибактериальных лекарственных средств, связана, в первую очередь, с высокой приспособляемостью патогенных организмов к ним, включая антибиотики [1–3].

Рациональным путем поиска эффективных биологически активных соединений (БАС) признано направленное конструирование новых молекул из фармакофорных структурных фрагментов, среди которых лидирующие позиции занимают насыщенные азотистые гетероциклы, являющиеся синтетическими аналогами природных алкалоидов. Разнообразные по строению алкилокси-, арилокси- и гетераарилоксипропинилкарбинолы [4–7] зарекомендовали себя как удобные реакционноспособные «строительные» блоки в органическом синтезе, в том числе и для БАС.

Основанием для проведения настоящих исследований явилась высокая биологическая активность синтезированных ранее сложных эфиров 1-(2-этоксиэтил)-4-гидрокси-4-[3-(арилокси)проп-1-ил]-пиперидинов [8]. Цель НИР заключается в направленном синтезе новых феноксипропаргиллпиперидинов с потенциальной антибактериальной активностью варьированием природы заместителя у атома азота и введением в молекулы дополнительного фармакофора — циклопропанкарбонила [9–12].

Конденсация 1-метил-, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-(2-фенилэтил)-4-оксопиперидинов (1–4) с феноксипропаргиллом в условиях реакции Фаворского [13, 14] приводит к третичным феноксипропаргилловым спиртам (5–8).



Оптимальными параметрами реакции оказались соотношение пиперидон:фенилоксипропин = 1:5, абсолютный бензол, пятикратный избыток технического едкого калия, при которых фенилоксипропинилпиперидолы получены с хорошими выходами (табл. 1).

Ацилирование феноксипропилиловых пиперидолов (**5–8**) взятым в избытке циклопропанкарбонилхлоридом проводят при комнатной температуре или нагревании в диоксане. Сложные эфиры циклопропанкарбонической кислоты (**9–12**) представляют собой белые кристаллические порошки, хорошо растворимые в воде, этаноле и ацетоне.

Состав и строение синтезированных соединений (**6, 8, 9–12**) подтверждены данными элементного анализа, ИК спектроскопии, спектроскопии ЯМР ^{13}C , индивидуальность — тонкослойной хроматографией (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Выходы и физико-химические характеристики соединений **6, 8, 9–12**

№ соединения	Выход, %	R_f	$t_{пл.}, ^\circ\text{C}$	Найдено, %		Брутто-формула	ИК спектр, cm^{-1}	
				Вычислено, %			ОН	C=O
				С	Н			
6	70,3	0,48	масло	$\frac{75,01}{74,69}$	$\frac{7,91}{8,48}$	$\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$	3574	–
8	95,0	0,51	112–114	$\frac{78,91}{78,70}$	$\frac{7,89}{7,51}$	$\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_2$	3605	–
9	66,4	0,83	181–183	$\frac{64,92}{65,23}$	$\frac{7,24}{6,91}$	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{Cl}$	–	1738
10	29,6	0,91	167–169	$\frac{67,01}{66,68}$	$\frac{7,09}{7,41}$	$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Cl}$	–	1732
11	83,0	0,82	163–165	$\frac{70,20}{70,49}$	$\frac{6,91}{6,62}$	$\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{Cl}$	–	1731
12	61,6	0,81	143–144	$\frac{71,22}{70,91}$	$\frac{6,53}{6,82}$	$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{Cl}$	–	1727

В ИК-спектрах пиперидолов (**6, 8**) проявляются полосы поглощения валентных колебаний гидроксильной группы в области $3574\text{--}3605\text{ cm}^{-1}$, ароматического кольца $688\text{--}752\text{ cm}^{-1}$. Интенсивные полосы поглощения при $1727\text{--}1738\text{ cm}^{-1}$, обусловленные колебаниями C=O сложноэфирной группы, свидетельствуют об образовании целевых эфиров 4-феноксипропинил пиперидол-4-ов циклопропанкарбонической кислоты (**9–12**).

В таблицах 2 и 3 приведены значения химических сдвигов протонов и атомов углерода, которые полностью подтверждают углеводородный состав сложных эфиров 4-феноксипропинил пиперидол-4-ов циклопропанкарбонической кислоты (**9–12**). В сильнополюсной части спектров ЯМР ^1H (0,78–1,63 м.д.) наблюдаются сигналы протонов циклопропильного фрагмента, а в слабополюсной области спектров **9–12** (6,93–7,31 м.д.) резонируют протоны фенильного радикала (OPh), для N-бензильного (**11**) и N-фенилэтильного (**12**) производных появляется дополнительный набор сигналов метиновых протонов еще одного фенильного кольца. Оксиметиленовые протоны проявляются в виде синглетов в области 4,83–4,84 м.д., протоны пиперидинового цикла резонируют при 2,09–3,57 м.д. в виде неразрешенных мультиплетов.

Т а б л и ц а 2

Значения химических сдвигов протонов в спектрах ЯМР ^1H эфиров 4-феноксипропинилпиперидол-4-ов циклопропанкарбонической кислоты (**9–12**)

№ соединения	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м.д.							
	H-2,6a	H-2,6e	H-3,5a	H-3,5e	O-CH ₂	H cyclopropan	OPh	N-R
9	2,92 dm	3,31 dm	2,32 m	2,46 m	4,83 d	0,78–0,87 m; 1,60 d	6,93–7,28 d	2,60 N-CH ₃
10	3,34 dm	3,43 dm	2,09 m	2,35 m	4,84 d	0,87–0,99 m; 1,59	6,91–7,31d	2,91; 1,68; 1,63 N-CH ₂ CH ₂ CH ₃
11	2,89 m	3,18 m	2,35 dm	2,46 m	4,88 d	0,77–0,86 m; 1,59 m	6,90–7,41	4,22; 6,92–7,62 N-CH ₂ Ph
12	3,52 m	3,57 m	2,33 m	2,46 m	4,84 d	0,78–1,02 m; 1,63 m	6,93–7,31	2,99; 3,75; [6,93–7,33] N-CH ₂ CH ₂ Ph

Значения химических сдвигов атомов углерода в спектрах ЯМР ^{13}C эфиров
4-феноксипропилпиперидол-4-ов циклопропанкарбоновой кислоты (9–12)

№ соединения	Химические сдвиги (CDCl_3), δ , м.д.										
	$\text{C}_{3,5}$	$\text{C}_{2,6}$	C_4	CH (cyclopropan)	CH_2 (cyclopropan)	$\text{C}=\text{O}$	$\equiv\text{C}-\text{CH}_2$	$\text{C}_4-\text{C}\equiv$	$\text{O}-\text{CH}_2$	OPh	N-R
9	33,16; 33,89	50,86; 48,74	71,22	13,61	8,99	172,62	81,88	85,97	56,06	115,5; 115,68; 121,8;129,9; 129,9; 157,7	42,24 N- CH_3
10	32,97; 33,70	47,02; 49,08	71,60	13,61	8,99	172,62	84,06	85,07	56,11	115,49; 115,65; 121,82; 129,94; 130,04; 157,5	57,18; 17,20;13,31 N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
11	33,55; 33,88	48,77; 48,95	71,61	13,30	8,99	172,55	81,87	85,93	56,06	(115,32; 129,95; 130,05); 157,75	58,75; (115,32; 129,95; 130,05); 132,05 N- CH_2Ph
12	33,09; 33,82	47,15; 49,19;	71,58	13,33	9,01	172,64	85,07	85,97	56,47	(115,49; 121,8; 130,1) 157,8	56,02;29,95; (115,49; 121,8; 130,1);137,72 N- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$

В спектрах ЯМР ^{13}C (табл. 3) циклопропанкарбонилосипроизводных (9–12) присутствуют синглетные сигналы атомов углерода сложноэфирного карбонила в области 171,55–172,64 м.д., синглетный сигнал C_4 резонирует в области 71,22–71,61 м.д., атом углерода метиленовой группы пропинового фрагмента проявляется в области 56,06–56,47 м.д. Слабополярная область (115–137 м.д.) спектров «населена» сигналами ароматических углеродов. Сильнополярные сигналы при 8,99–9,01 и 13,30–13,61 отнесены к углеродам циклопропанового кольца. Кроме того, наблюдается дублетный набор сигналов углеродов $\text{C}_{3,5}$ и $\text{C}_{2,6}$ соответственно при 32,97–33,89 м.д. и 47,02–50,86 м.д. пиперидинового цикла, связанных с замедленной инверсией последнего из-за объемных заместителей при C_4 .

Экспериментальная химическая часть

Ход реакции и индивидуальность соединений контролировали методом ТСХ на Al_2O_3 II степени активности с проявлением пятен парами иода, элюент — бензол:диоксан — 4:1 или 3:2. ИК-спектры записаны на спектрометре «Nicolet 5 700 FT-IR» в таблетке с KBr . Спектры ЯМР в CDCl_3 записаны на спектрометре JNM-ECA400 производства компании «Jeol» (Япония) с рабочей частотой 400 МГц (^1H) и 100 МГц (^{13}C).

1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ол (6). В плоскодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, вносят 3,92 г (0,07 моль) порошкообразного едкого калия в 10 мл абсолютного бензола и через 10 мин при перемешивании прикапывают 9,03 мл (0,07 моль) 3-феноксипропина-1 в 15 мл абсолютного бензола. При этом наблюдается незначительное разогревание и изменение цвета раствора. Через 30 мин прикапывают 2,14 мл (0,014 моль) 1-пропилпиперидин-4-она (2) в 15 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч. В реакционную смесь добавляют 50 мл воды, хорошо встряхивают раствор, затем разделяют слои. Водный слой экстрагируют бензолом (5×30 мл). Органические слои объединяют, сушат сульфатом магния. Отфильтровывают осушитель, упаривают растворитель, остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают 2,72 г (70,3 % от теоретического) 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ола (6) в виде масла светло-желтого цвета, R_f 0,48 (элюент — бензол:диоксан — 4:1).

1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ол (8). В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой вносят 1,65 г (0,0295 моль) порошкообразного едкого калия в 10 мл абсолютного бензола и через 10 мин при перемешивании прикапывают 3,79 мл (0,0295 моль) 3-феноксипропина-1 в 15 мл абсолютного бензола. При этом наблюдается незначительное разогревание и изменение цвета раствора. Через 30 мин прикапывают 2 г (0,0098 моль) 1-(2-фенилэтил)-пиперидин-4-она (4) в 15 мл абсолютного бензола. Реакционную смесь перемешивают в течение 7–8 ч при комнатной температу-

ре. В реакционную смесь добавляют 50 мл дистиллированной воды, разделяют слои. Водный экстрагируют бензолом. Органические слои объединяют, сушат сульфатом магния. Отфильтровывают осушитель, упаривают растворитель, остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают 1,88 г (95 % от теоретического) спирта (**8**) в виде белых кристаллов с т. пл. 112–114 °С, R_f 0,51 (элюент — бензол:диоксан — 4:1).

Гидрохлорид 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилоксипиперидина (9). Раствор 0,83 мл (0,0092 моль) циклопропанкарбонилхлорида в абсолютном диоксане медленно при перемешивании приливают к раствору 1,5 г (0,0061 моль) 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ола (**5**) в абсолютном диоксане. При этом наблюдается разогревание реакционной смеси. Смесь выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель. Остаток промывают диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,42 г (66,4 % от теоретического) гидрохлорида 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**9**) в виде кристаллов с т. пл. 181–183 °С, R_f 0,83 (Al_2O_3 , элюент — бензол:диоксан — 3:2).

Гидрохлорид 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилоксипиперидина (10). Раствор 1,66 мл (0,0183 моль) циклопропанкарбонилхлорида в абсолютном диоксане медленно при перемешивании прикапывают к раствору 2,5 г (0,0091 моль) 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-пиперидин-4-ола (**6**) в абсолютном диоксане. При этом наблюдается разогревание реакционной смеси. Смесь выдерживают в течение 3-х суток при комнатной температуре. Ход реакции контролируют по ТСХ. Отгоняют растворитель. Остаток промывают диэтиловым эфиром, перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 0,74 г (29,60 % от теоретического) гидрохлорида 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**10**) с т.пл. 167–169 °С, R_f 0,91 (Al_2O_3 , элюент — бензол:диоксан — 3:2).

Гидрохлорид 1-бензил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилоксипиперидина (11). К раствору 1,5 г (0,0047 моль) 1-бензил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ола (**7**) в абсолютном диоксане при перемешивании медленно прикапывают раствор 0,84 мл (0,0093 моль) циклопропанкарбонилхлорида в абсолютном диоксане. При этом наблюдается незначительное разогревание реакционной смеси, реакционную смесь нагревают при температуре ~50 °С в течение 30 мин и выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель. Остаток промывают диэтиловым эфиром и перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,64 г (83,0 % от теоретического) гидрохлорида 1-бензил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**11**) с т. пл. 163–166 °С, R_f 0,82 (Al_2O_3 , элюент — бензол:диоксан — 3:2).

Гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилоксипиперидина (12). Смешивают горячие растворы 0,62 мл (0,0068 моль) циклопропанкарбонилхлорида в абсолютном диоксане с раствором 1,5 г (0,0045 моль) 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-ола (**8**) в абсолютном диоксане. Смесь продолжают перемешивать в течение 1 ч и выдерживают 24 ч при комнатной температуре. Отгоняют растворитель. Остаток промывают диэтиловым эфиром. Перекристаллизовывают из изопропанола. Получают 1,22 г (61,62 % от теоретического) гидрохлорида 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**12**) с т. пл. 143–144 °С, R_f 0,81 (Al_2O_3 , элюент — бензол:диоксан — 3:2).

Исследование биологической активности

Гидрохлориды 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**9**, ПИП-36), 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**10**, ПИП-37) и 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина (**12**, ПИП-35) изучены на антимикробную активность в лаборатории микробиологии АО «Научный центр противоиных препаратов». Результаты биологических испытаний представлены в таблице 4.

Оказалось, что ПИП-36 (**9**, гидрохлорид 1-метил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пиперидина) [15] обладает антимикробной активностью ко всем семи взятым в эксперимент музейным штаммам микроорганизмов: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Candida albicans* ATCC 10231 в концентрации (МИК 1000 мкг/мл), а в отношении *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39 в концентрации (МИК 2000 мкг/мл). ПИП-37 (**10**, гидрохлорид 1-пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилокси-пипе-

ридина) подавляет рост 6 штаммов микроорганизмов, а в отношении *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 оказался не активен.

Т а б л и ц а 4

Антимикробная активность ПИП-35 – ПИП-37

Шифр соединения	Штамм						
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Escherichia coli</i> ATCC-ВАА-196	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538-Р	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC-ВАА-39	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
	МИК, мкг/мл						
9, ПИП-36	1000	2000	1000	2000	2000	2000	1000
10, ПИП-37	2000	2000	2000	НА	2000	2000	1000
12, ПИП-35	НА	НА	НА	НА	НА	НА	НА

Примечание. НА — не активен.

ПИП-35 (12, гидрохлорид 1-(2-фенилэтил)-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилосиперидина) не проявил противомикробную активность.

Экспериментальная биологическая часть

Синтезированные соединения (9, 10, 12) под шифрами ПИП-35, ПИП-36 и ПИП-37 изучены на противомикробную активность в отношении музейных штаммов микроорганизмов, оценены действия данных препаратов *in vitro* в отношении *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-ВАА-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-Р, *Staphylococcus aureus* ATCC-ВАА-39, *Candida albicans* ATCC 10231. Модель исследования включает в себя необходимый минимум тестов с различной степенью чувствительности *in vitro* [14]. Схема исследования проводится в соответствии с действующими на территории Республики Казахстан методическими рекомендациями, утвержденными Государственным Фармакологическим комитетом Республики Казахстан [16, 17].

Подготовка музейных культур к исследованию: реактивация, проверка жизнеспособности и контроль физиолого-биохимических свойств. Перед началом эксперимента микроорганизмы подверглись реактивации (оживлению) с последующим субкультивированием. Для определения жизнеспособности взятых в эксперимент микроорганизмов использовали метод Коха. Установлено, что все штаммы обладают хорошей жизнеспособностью, превышающей 10^{11} КОЕ/мл.

Определение минимальной ингибирующей концентрации (МИК) препаратов ПИП. Оценку минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в отношении взятых в эксперимент микроорганизмов проводили по общепринятому методу двукратных серийных разведений в бульоне Мюллера-Хинтона. Для приготовления базовых растворов ПИП-35, ПИП-36 и ПИП-37 в концентрации 4000 мкг/мл, навеску 0,2 г растворили в 50 мл 0,9 %-ного раствора хлорида натрия. Далее готовили двукратные серийные разведения от 2000 мкг/мл до 2 мкг/мл (2000 мкг/мл, 1000 мкг/мл, 500 мкг/мл, 250 мкг/мл, 125 мкг/мл, 63 мкг/мл, 31 мкг/мл, 16 мкг/мл, 8 мкг/мл, 4 мкг/мл, 2 мкг/мл). В приготовленные разведения вносили свежеприготовленную суспензию микроорганизма в концентрации 10^6 КОЕ/мл. Контролем служила пробирка, содержащая питательную среду с тестируемым штаммом. Посевы инкубировали в термостате при 37 °С в течение 18–24 ч. По истечении времени инкубации с каждого разведения произведен высеив на чашки Петри, содержащие агар Мюллера-Хинтона. Чашки Петри с посевами инкубировали при температуре 37 °С в течение 18–24 ч. МИК определяли по наименьшей концентрации ПИП-35, ПИП-36 и ПИП-37 которая подавляла видимый рост тестируемого микроорганизма.

В контрольном опыте наблюдался обильный рост тестируемых штаммов.

Заключение

Таким образом, показано, что направленное введение циклопропанкарбонильного фрагмента в структуру феноксипропилпиперидина привело к соединениям с притотивоинфекционной активностью. Замена метильной группы у атома азота препарата ПИП-36 на пропильную (препарат

ПИП-37) приводит к ослаблению антимикробной активности, а замена на фенилэтильную группу (препарат ПИП-35) — к полной потере антимикробной активности.

Список литературы

- 1 Bryan L. Antimicrobial drug resistance / L. Bryan. — Orlando: Academic press, 1984. — 450 p.
- 2 Regev-Yochay G. Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study / G. Regev-Yochay, M. Raz, R. Dagan, H. Roizin, et al. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2011. — Vol. 53(1). — P. 33–41.
- 3 Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). European Centre for Disease Prevention and Control. — Stockholm, 2013. — 208 p.
- 4 Шостаковский М.Ф. Новая область применения реакции А.Е. Фаворского / М.Ф. Шостаковский, В.М. Власов, Т.С. Кузнецова, Л.А. Сафронова // *Журн. орг. хим.* — 1966. — № 2. — С. 953–956.
- 5 Азербайев И.Н. Взаимодействие бутоксипропаргиллов с карбонильными соединениями / И.Н. Азербайев, К.Б. Ержанов, Т.С. Садыков, М.А. Мусин, З.Н. Умарова // *Изв. АН КазССР. Сер. хим.* — 1976. — № 1. — С. 30–33.
- 6 Иокубайтите С.П. Синтез и свойства ацетиленовых производных на основе феноксипропаргила / С.П. Иокубайтите, З.П. Коудис, В.В. Мозолис // *Труды АН ЛитССР. Сер. Б.* — 1980. — № 1. — С. 116–119.
- 7 Курбанов Ф.К. Синтез ацетиленовых спиртов на основе пропаргилового эфира фенолов / Ф.К. Курбанов, А.В. Кучкаров, К.А. Агзамов, Г. Джуракулов // *Докл. АН УзССР.* — 1972. — № 1. — С. 38–39.
- 8 Бажыкова К.Б. Синтез и некоторые превращения 1-(2-этоксипропил)-4-(3-арилоксипропил)-1-ил)пиперидинов / К.Б. Бажыкова, К.Д. Пралиев, И.А. Поплавская // *Изв. МН-АН РК. Сер. хим.* — 1998. — № 3. — С. 112–120.
- 9 Козловский В.И. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения / В.И. Козловский, К.Д. Пралиев, В.В. Гончарук, Л.Б. Заводник, Г.С. Ахметова, Т.К. Исакова, В.К. Ю // *Журн. Гродненского мед. ун-та. Беларусь.* — 2014. — № 3. — С. 38–41.
- 10 Ахметова Г.С. Пиперидинсодержащие производные циклопропанкарбоневой кислоты — потенциальные ФАВ / Г.С. Ахметова, Ф.М. Садырбаева, В.К. Ю, К.Д. Пралиев, О.Т. Жилкибаев, Г.М. Пичхадзе, С.Р. Насырова, Ш.О. Имашова, М.К. Амиркулова // *Хим. журн. Казахстана.* — 2012. — № 1. — С. 118–127.
- 11 Садырбаева Ф.М. Амиды циклопропанкарбоневой кислоты — потенциальные БАВ / Ф.М. Садырбаева, С.И. Оспанова, У.Б. Исаева, Г.С. Ахметова, В.К. Ю, К.Д. Пралиев // Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013». — 17–21 июня 2013, Санкт-Петербург, Репино. — С. 248–249.
- 12 Kumar K. Ajar. Brief review on cyclopropane analogs: synthesis and their pharmacological applications // *Int. J. of Pharm. and Pharmac. Sc.* — 2012. — No. 5(1). — P. 467–472.
- 13 Басымбеков М.Б. Синтез замещенных феноксипропинилпиперидолов и влияние заместителей на строение продуктов, полученных в условиях реакции гидратации / М.Б. Басымбеков, Т.С. Садыков, С.Т. Адильбеков и др. // *Известия АН РК. Сер. Химия.* — 1992. — № 4. — С. 50–56.
- 14 Жилкибаев О.Т. Синтез и гидратация 1-бензил-4-(феноксипропинил)пиперидин-4-олов / О.Т. Жилкибаев, Н.Б. Курманкулов, К.Б. Ержанов и др. // *Докл. НАН РК.* — 2007. — № 3. — С. 103–107.
- 15 Инновационный патент РК № 31047. Гидрохлорид 1-метил-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-циклопропанкарбонил-оксипиперидина, обладающий антимикробной активностью / Пралиев К.Д., Кулманов М.Е., Ильин А.И., Садырбаева Ф.М., Ахметова Г.С., Ю В.К., Исаева У.Б., Леонова Н.В., Сульжик О.А., Касымбекова С.С. // *Опубл. Бюл. № 4 от 15.04.16 г.*
- 16 Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. — М.: Минздрав РФ; «ИИА Ремедиум», 2000. — 679 с.
- 17 Доклинические испытания лекарственных средств: Метод. рек. — Алматы: Фарм. гос. комитет РК, 1997. — 22 с.

Г.С. Ахметова, Ф.М. Садырбаева, Ұ.Б. Исаева,
Қ.Ж. Пірәлиев, Т.М. Сейлханов, В.К. Ю, Д.А. Султанова

Инфекцияға қарсы әсерлі С- және N-орынбасқан фенилоксипропинилпиперидиндердің бағытты синтезі

Фаворский реакциясы жағдайында абсолютті бензолда бес есе артық мөлшерде алынған ұнтақ тәрізді техникалық КОН қатысында пиперидон-4:феноксипропаргил=1:1,5 қатынасында [1-метил-, 1-пропил-, 1-бензил-, 1-фенилэтил-]-пиперидин-4-олдарды феноксипропаргилмен конденсациялау арқылы сәйкес 4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)пиперидин-4-олдар синтезделініп алынды. Үшіншілік феноксипропинилді пиперидолдарды циклопропанкарбонилхлоридпен диоксанда бөлме температурасында немесе қыздырып ацилдеу барысында сәйкес күрделі эфирлердің гидрохлоридтері түзілді. Синтезделініп алынған қосылыстардың құрылысы ЯМР және ИҚС спектроскопия мәліметтері бойынша дәлелденді. 1-метил-4-(3-феноксипропин-1-ил)-4-циклопропанкарбонилпиперидин гидрохлоридінің *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-BAA-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-BAA-39, *Candida albicans* ATCC 10231 қатысты микробқа қарсы *in vitro* белсенділік

көрсететіні анықталды. 1-Пропил-4-(3-феноксипроп-1-ин-1-ил)-4-циклопропанкарбонил оксипиперидин гидрохлориді, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 басқа микроағзалардың мұражайлық штамдарының өсуін тежеді.

Кілт сөздер: феноксипропаргилпиперидин-4-ол, циклопропанкарбонилхлорид, күрделі эфирлер, микробқа қарсы белсенділік, Фаворский реакциясы.

G.S. Akhmetova, F.M. Sadyrbayeva, U.B. Issayeva,
K.D. Praliyev, T.M. Seilkhanov, V.K. Yu, D.A. Sultanova

Target synthesis of C- and N-substituted phenyloxypropynylpiperidines possessing an anti-infective action

Several 1-(methyl-, propyl-, benzyl and 2-phenethyl)-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)piperidin-4-ols had been prepared by the condensation of corresponding piperidin-4-ones with phenoxypropargyl in the Favorsky reaction conditions in absolute benzene in the presence of a fivefold excess of powdered technical KOH at the piperidone-4:phenoxypropargyl ratio = 1:1,5. The acylation of phenoxypropynylpiperidols by cyclopropanecarbonyl chloride in dioxane at room temperature or by heating led to the esters as hydrochlorides. The structure of the synthesized compounds was confirmed by NMR and IR spectroscopy data. It had been found *in vitro* antimicrobial activity of 1-methyl-4-(3-phenoxypropin-1-yl)-4-cyclopropanecarbonyloxypiperidine hydrochloride against *Escherichia coli* ATCC 25922, *Escherichia coli* ATCC-BAA-196, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, *Staphylococcus aureus* ATCC 6538-P, *Staphylococcus aureus* ATCC-BAA-39, *Candida albicans* ATCC 10231. Hydrochloride of 1-propyl-4-(3-phenoxyprop-1-yn-1-yl)-4-cyclopropanecarbonyloxypiperidine inhibited growth Museum strains of microorganisms except *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603.

Keywords: Phenoxypropynylpiperidin-4-ol, cyclopropanecarbonyl chloride, esters, an anti-infective activity, Favorsky reaction.

References

- 1 Bryan, L. (1984). *Antimicrobial drug resistance*, Orlando: Academic press.
- 2 Regev-Yochay, G., Raz, M., Dagan, R., & Roizin, H., et al. (2011). Reduction in antibiotic use following a cluster randomized controlled multifaceted intervention: the Israeli judicious antibiotic prescription study. *Clinical Infectious Diseases*, 53(1), 33–41.
- 3 Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012. (2013). *Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm.
- 4 Shostakovskiy, M.F., Vlassov, V.M., Kuznetsova, T.S., & Safronova, L.A. (1966). Novaia oblast primeneniia reaktsii A.E. Favorskogo [A new sphere of application of the A.E. Favorskiy reaction]. *Zhurnal organicheskoi khimii — J. Org. Chem.*, 2, 953–956 [in Russian].
- 5 Azerbayev, I.N., Yerzhanov, K.B., Sadykov, T.S., Mussin, M.A., & Umarova, Z.N. (1976). Vzaimodeistvie butoksiipropargilov s karbonilnymi soedineniyami [An interaction of butoxypropargyls with carbonyl compounds]. *Izvestiia Akademii nauk KazSSR. Seriya khimicheskaya — Izv. AS KazSSR. Chemical series*, 1, 30–33 [in Russian].
- 6 Iokubaitite, S.P., Koudis, Z.P., & Mozolis, V.V. (1980). Sintez i svoistva atsetilenovykh proizvodnykh na osnove fenoksiipropargila [Synthesis and properties of acetylene derivatives on the basis of phenoxypropargyl]. *Trudy Akademii nauk LitSSR. Seriya B. — Works of AS LitSSR. Ser. B.*, 1, 116–119 [in Russian].
- 7 Kurbanov, F.K., Kuchkarov, A.V., Agzamov, K.A., & Dzukurkulov, G. (1972). Sintez atsetilenovykh spirtov na osnove propargilovogo efira fenolov [Synthesis of acetylene alcohols on the basis of propargyl ether of phenols]. *Doklady Akademii nauk UzSSR — Reports of AS UzSSR*, 1, 38–39 [in Russian].
- 8 Bazhikova, K.B., Praliyev, K.D., & Poplavskaya, I.A. (1998). Sintez i nekotorye prevrashcheniia 1-(2-etoksietil)-4-(3-arylksipropin-1-yl)piperidinov [Synthesis and some transformations of 1-(2-ethoxyethyl)-4-(3-aryloxypipin-1-yl)piperidines]. *Izvestiia MN-AN RK. Seriya khimicheskaya — Izv. MS-AS RK. Chemical series*, 3, 112–120 [in Russian].
- 9 Kozlovskiy, V.I., Praliyev, K.D., Goncharuk, V.V., Zavodnik, L.B., Akhmetova G.S., & Iskakova T.K., et al. (2014). Analgeticheskaya aktivnost orihinalnykh veshchestv piperidinovogo riada: eksperimentalnoe issledovanie na modeli termicheskogo razdrazheniia [An analgesic activity of original substances of the piperidine series: experimental study on the thermal irritation model]. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta. Belarus — Journal of Grodno Medical University. Belarus*, 3, 38–41 [in Russian].
- 10 Akhmetova, G.S., Sadyrbayeva, F.M., Yu, V.K., Praliyev, K.D., Zhilkibayev, O.T., & Pichkhadze G.M., et al. (2012). Piperidinsoderzhashchie proizvodnye tsiklopropankarbonovoi kisloty — potentsialnye FAV [Piperidine-containing derivatives of cyclopropanecarboxylic acid — potential PhAS]. *Khimicheskii zhurnal Kazakhstana — Chemical Journal of Kazakhstan*, 1, 118–127 [in Russian].
- 11 Sadyrbayeva, F.M., Ospanova, S.I., Issayeva, U.B., Akhmetova, G.S., Yu, V.K., & Praliyev, K.D. (2013). Amidy tsiklopropankarbonovoi kisloty — potentsialnye BAV [Amides of cyclopropanecarboxylic acid — potential BAS]. *Proceedings from OrgChim-2013: Klaster konferentsii po organicheskoi khimii (17–21 iyunia 2013 hoda) — Cluster of Conferences in organic chemistry* (pp. 248–249). Saint Petersburg, Repino [in Russian].

- 12 Kumar, K. Ajar (2012). Brief review on cyclopropane analogs: synthesis and their pharmacological applications, *Int. J. of Pharm. and Pharmac. Sc.*, 5(1), 467–472.
- 13 Bassymbekov, M.B., Sadykov, T.S., & Adilbekov, S.T. et al. (1992). Sintez zameshchennykh fenoksipropinilpiperidolov i vliianie zamestitelei na stroenie produktov, poluchennykh v usloviakh reaktsii hidratatsii [Synthesis of substituted phenoxypropenylpiperidines and the effect of the substituents upon the structure of the products, obtained under conditions of hydration reaction]. *Izvestiia Akademii nauk KazSSR. Seriya khimicheskaya — Izv. AS KazSSR. Chemical series*, 4, 50–56 [in Russian].
- 14 Zhilkibayev, O.T., Kurmankulov, N.B., & Yerzhanov, K.B. et al. (2007). Sintez i hidratatsiia 1-benzil-4-(fenoksipropinil)piperidin-4-olov [Synthesis and hydration of 1-benzyl-4-(phenoxypropinyl)piperidine-4-oles]. *Doklady NAN RK — Reports of NAS RK*, 3, 103–107 [in Russian].
- 15 Praliyev, K.D., Kulmanov, M.E., Ilyin, A.I., Sadyrbayeva, F.M., Akhmetova, G.S., & Yu, V.K. et al. (2016). Innovatsionnyi patent RK No. 31047. Hidrokhlorid 1-metil-4-(3-fenoksipropin-1-il)-4-tsiklopropankarbonil-oksipiperidina, obladaushchii antimikrobnoi aktivnostiu [RK Innovative patent No. 31047. Hydrochloride of 1-methyl-4-(3-phenoxypropin-1-yl)-4-cyclopropanecarbonyloxypiperidine, possessing an antimicrobial activity]. *Bul. No. 4*, dated 15.04.16 [in Russian].
- 16 *Rukovodstvo po eksperimentalnomu (doklinicheskomu) izucheniiu novykh farmakologicheskikh veshchestv [Guidance for experimental (pre-clinic) study of new pharmacological substances]*, (2000). Moscow: The RF Ministry of Healthcare, «IIA Remedium» [in Russian].
- 17 *Doklinicheskie ispytaniia lekarstvennykh sredstv [Pre-clinic studies of medicinal preparations]* (1997). Almaty: The RK Pharm. State Committee [in Russian].