

Қарағанды индустриялық университеті КеАҚ

ӘОЖ 547.057:547.7:661.7:615.31

Қолжазба құқығында

МЕНДИБАЕВА АНЕЛЬ ЖАНАТОВНА

**Ароматты және пиридинкарбон қышқылдарының жаңа биоактивті
туындыларын әзірлеу**

8D07103 – Органикалық заттардың химиялық технологиясы

Философия докторы (PhD)
дәрежесін алу үшін дайындалған диссертация

Ғылыми кеңесшілер:

химия ғылымдарының докторы,
профессор Нуркенов О.А.

химия ғылымдарының кандидаты,
профессор Кабиева С.К.

медицина ғылымдарының докторы,
профессор Жаутикова С.Б.

Шетелдік кеңесші:

химия ғылымдарының докторы,
профессор Кулаков И.В. (Тюмень
мемлекеттік университетінің химия
институты)

Қазақстан Республикасы
Теміртау, 2026

МАЗМҰНЫ

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР.....	4
АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР.....	5
КІРІСПЕ.....	6
1 ӘДЕБИ ШОЛУ.....	11
1.1 Никотин және изоникотин қышқылдарының биологиялық белсенді туындылары.....	11
1.2 Изоникотин қышқылының гидразондары, жаңа фармакологиялық заттарды іздеудегі перспективті синтондар ретінде.....	16
1.3 Гидроксibenзой қышқылдары және олардың туындылары.....	27
1.4 Әдеби шолу бойынша қорытындылар.....	29
2 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР.....	30
2.1 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид негізінде жаңа гидразондардың синтезі.....	30
2.2 Никотин қышқылы негізінде жаңа гидразондардың синтезі.....	36
2.3 Изоникотин қышқылы негізінде жаңа гидразондардың синтезі.....	38
2.4 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдары негізінде жаңа гидразондардың синтезі.....	42
2.5 Пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразондарының гетероциклизациясы.....	45
2.6 Никотин қышқылының жаңа амидтерінің синтезі және құрылымы.....	48
2.7 Пиридинкарбон қышқылы азидінің синтезі және модификациясы....	50
2.8 Табиғи алкалоидтардың фрагменттері бар никотин қышқылының жаңа тиомочевина туындыларының синтезі және құрылымы.....	57
2.9 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылы негізінде тиосемикарбазидтердің синтезі	59
2.10 Нафтилтиосемикарбазидтердің синтезі және олардың β-тұйықдекстринмен супрамолекулалық кешендерін алу.....	61
2.11 Тұйықдекстриндермен никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдары гидразондарының клатратты кешендерінің түзілу механизмдерін молекулалық модельдеу.....	64
2.12 Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдары гидразондарының супрамолекулалық қосылыстарын алу.....	67
2.13 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын өндірудің зертханалық регламенті.....	71
2.13.1 Соңғы өнімнің сипаттамасы	71
2.13.2 Субстанцияны өндірудің химиялық сызбасы.....	72
2.13.3 Субстанцияны өндірудің технологиялық сызбасы.....	73
2.13.4 Технологиялық процесстің сипаты.....	74
2.13.5 «Гинказон» субстанциясын өндірудің аппаратуралық сызбасы.....	75
2.14 Синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділіктері.....	80

2.14.1	2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының және оның суда еритін түрі - «Гинказонның» цитоуыттылығын зерттеу..	80
2.14.2	2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылы гидразондарының микробқа қарсы белсенділігі.....	81
2.14.3	Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының және нафтилтиосемикарбазидтердің вирусқа қарсы белсенділігін зерттеу.....	82
2.14.4	Никотин, изоникотин және 4-гидроксибензой қышқылдары нафтилтиосемикарбазидтерінің гемореологиялық белсенділігін зерттеу.....	84
3	ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ	86
3.1	Қолданылатын аспаптық және биологиялық зерттеу әдістері.....	86
3.2	Қосылыстарды синтездеу әдістері	87
3.2.1	2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының жаңа гидразондарын синтездеу әдістері.....	87
3.2.2	Никотин қышқылының жаңа гидразондарын алу әдістері.....	91
3.2.3	Изоникотин қышқылының жаңа гидразондарын алу әдістері.....	93
3.2.4	2- және 4-гидроксибензой қышқылдары негізінде жаңа гидразондар алу әдістері	97
3.2.5	Пиридинкарбон және гидроксибензой қышқылдарының гидразондарын гетероциклдеу әдістері.....	99
3.2.6	Никотин қышқылының жаңа амидтерін синтездеу әдістері	100
3.2.7	Пиридинкарбон қышқылының азидін синтездеу әдістері	101
3.2.8	Табиғи алкалоидтардың фрагменттері бар никотин қышқылының жаңа тиомочевина туындыларын алу әдістері.....	103
3.2.9	2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының тиосемикарбазидтерін алу әдістері	105
3.2.10	Нафтилтиосемикарбазидтер мен олардың β -тұйықдекстринмен супрамолекулалық кешендерінің синтезі.....	106
3.2.11	Тұйықдекстриндермен никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының супрамолекулалық кешендерін алу әдістері	107
	ҚОРЫТЫНДЫ	111
	ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ	113
	ҚОСЫМША А – (2.40) және (2.78) қосылыстарының цитоуыттылығын зерттеу әктісі.....	126
	ҚОСЫМША Ә – (2.5), (2.8)-(2.10), (2.70) қосылыстарын микробқа қарсы белсенділікке сынау әктісі.....	131
	ҚОСЫМША Б – (2.18), (2.40), (2.43)-(2.44), (2.71)-(2.73) қосылыстарын вирусқа қарсы белсенділікке сынау әктісі.....	133
	ҚОСЫМША В - (2.71)-(2.73) қосылыстарын гемореологиялық белсенділікке сынау әктісі.....	163

НОРМАТИВТІК СІЛТЕМЕЛЕР

Бұл диссертациялық жұмыста келесі стандарттарға сәйкес сілтемелер қолданылды:

МемСТ 1770-74. Өлшеуішті лабораториялық шыны ыдыстар. Цилиндрлер, мензуркалар, колбалар, пробиркалар. Жалпы техникалық талаптары.

МемСТ 4517-87. Реактивтер. Талдау кезінде қолданылатын қосалқы реактивтер мен ерітінділерді дайындау әдістері.

МемСТ 9775-69. Шыны сүзгілер және сүзгімен жабдықталған бұйымдар.

МемСТ 9805-84. Изопропил спирті. Техникалық шарттар.

МемСТ 12026-76. Лабораториялық сүзгі қағазы. Техникалық шарттар.

МемСТ 14261-77. Ерекше тазалықтағы тұз қышқылы. Техникалық шарттар.

МемСТ 18300-87. Этил спирті ректификацияланған техникалық. Техникалық шарттар.

МемСТ 19503-88. Гидразин-гидрат. Техникалық шарттар.

МемСТ 23932-90 Е. Зертханалық шыны ыдыстар және жабдықтар. Жалпы техникалық шарттар.

МемСТ 24104-2001. Зертханалық таразы. Жалпы техникалық талаптар.

МемСТ 25336-82. Ыдыс-аяқ пен жабдық, зертханалық шыны. Түрлері, негізгі параметрлері және өлшемдері.

МемСТ 28366-89. Мемлекетаралық стандарт. Реактивтер. Жұқа қабатты хроматография әдісі.

АНЫҚТАМАЛАР, БЕЛГІЛЕУЛЕР ЖӘНЕ ҚЫСҚАРТУЛАР

ББЗ	-	Биологиялық белсенді заттар
ИНҚГ	-	изоникотин қышқылының гидразиді
Гц	-	герц
ДМСО	-	диметилсульфоксид
ДМФА	-	диметилформаид
ДТ	-	дифференциалды термогравиметрия
д.	-	дублет
д.д.	-	дублет дублеттері
кв	-	квартет
м.	-	мультиплет
МБК	-	минималды бактериостатикалық концентрация
м.б.	-	миллиондық бірлік
МИК	-	минималды ингибиторлық концентрация
СЕҚҚП	-	стероидты емес қабынуға қарсы препараттар
РҚТ	-	рентгендік құрылымды талдау
с.	-	синглет
УЖЖ	-	ультра жоғары жиіліктер
ЖҚХ	-	жұқа қабатты хроматография
т.	-	триплет
к.с.	-	кеңейтілген синглет
ФТК	-	фракциялық тежегіш концентрациясы
ХТИ	-	химиялық терапиялық индекс
DFT	-	тығыздық функционалының теориясы
DPPH	-	1,1-дифенил-2-пикрил-гидразид
COSY	-	^1H - ^1H екіөлшемді ЯМР спектрі
HMBC	-	гетероядролық көпбайланысты корреляциялық спектроскопия
HMQC	-	гетеронуклеарлы бір кванттық корреляция ^1H - ^{13}C 1 байланыс арқылы өзара әрекеттесу
НРСІН	-	2-пиридинкарбальдегидоизоникотиноилгидразон
НРКІН	-	ди-2-пиридилкетонизоникотиноилгидразон
COSY	-	гомонуклеарлы корреляция ^1H - ^1H 2 және 3 байланыстар арқылы өзара әрекеттесу
δ	-	химиялық ығысу

КІРІСПЕ

Жұмыстың жалпы сипаттамасы. Диссертациялық зерттеу жұмысы пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтері негізінде жаңа көпфункционалды туындыларды алуға бағытталған. Жұмыс барысында синтезделген қосылыстардың химиялық құрылымы заманауи физика-химиялық әдістермен дәлелденіп, химиялық құрылым мен биологиялық белсенділік арасындағы өзара байланысқа талдау жүргізілді. Зерттеудің маңызды бағыттарының бірі ретінде вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін түрін алуға арналған зертханалық-технологиялық регламентті әзірлеу мәселелері қарастырылды.

Зерттеу тақырыбының өзектілігі. Дүниежүзінде жаңа вирустық және жұқпалы аурулардың таралу қаупі артып, пандемиялардың пайда болу ықтималдығы жоғарылауда. Сонымен қатар, патогенді микроорганизмдердің қолданыстағы дәрілік заттарға төзімділігінің артуы денсаулық сақтау саласындағы өзекті мәселелердің біріне айналып отыр. Осыған байланысты биологиялық белсенділікке ие жаңа тиімді қосылыстарды іздеу қазіргі фармацевтикалық химияның басым бағыттарының бірі болып саналады. Құрамында гидразидті фрагменті бар қосылыстардың кең спектрлі фармакологиялық белсенділіктері көптеген зерттеулерде дәлелденген. Осыған орай никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдары гидразидтерінің жаңа туындыларын синтездеу және оларды биологиялық белсенді заттардың бастапқы негізі ретінде пайдалану ғылыми әрі практикалық тұрғыдан өте маңызды болып табылады.

Мәселенің зерттелу дәрежесі. Қазіргі уақытта пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерінің химиялық түрленуі бойынша эксперименттік деректердің едәуір көлемі жинақталды. 1986 жылдан бастап ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институтында химиялық құрылым мен биологиялық белсенділік («құрылым - биобелсенділік») арасындағы өзара байланыс заңдылықтарын анықтау мақсатында никотин, изоникотин, 2-және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерінің туындыларын химиялық түрлендірулерге бағытталған жүйелі зерттеулер жүргізілуде.

Жұмыстың мемлекеттік ғылыми бағдарламалармен байланысы.

Диссертациялық жұмыс 2022-2024 жылдардағы «Хош иісті гидроксibenзой қышқылдары мен пиридинкарбон қышқылы негізінде дәрілік заттардың жаңа фармакофорлары мен прекурсорларының молекулалық дизайны және бағытталған синтезі» гранттық жобасы шеңберінде орындалған зерттеулердің бір бөлігі болып табылады (мемлекеттік тіркеу номері АР14869941).

Жұмыстың мақсаты - пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының жаңа полифункционалды туындыларын синтездеу, олардың құрылымын, түзілу реакцияларының механизмдерін, биологиялық қасиеттерін зерттеу, сондай-ақ айқын биобелсенділігі бар жаңа қосылысты өндірудің технологиялық регламентін әзірлеу.

Диссертациялық жұмыстың міндеттері:

1. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері негізінде жаңа гидразондар мен тиосемикарбазидтерді синтездеу, олардың түзілу заңдылықтары мен реакциялық қабілеттіліктерін зерттеу;

2. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының туындыларының тұйықдекстриндермен суда еритін кешендерін алу. Кешендердің түзілу механизмдерін анықтау;

3. Синтезделген жаңа қосылыстардың құрылымдарын заманауи әдістер: ИҚ-, УК-спектроскопия, бір өлшемді ^1H , ^{13}C және екі өлшемді COSY (^1H - ^1H), НМҚС (^1H - ^{13}C) ЯМР, масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау және жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы әдістерінің көмегімен анықтау;

4. Синтезделген қосылыстарды биологиялық белсенділіктің кең спектріне зерттеу (вирусқа қарсы, микробқа қарсы, цитоуыттылық және гемореологиялық). Биологиялық белсенділігі жоғары жаңа қосылыс субстанциясын алудың зертханалық-технологиялық регламентін әзірлеу.

Зерттеу нысандары: никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері, олардың негізінде синтезделген жаңа гидразондар және β - мен γ -тұйықдекстриндермен түзілген кешендері.

Зерттеу пәні: Никотин, изоникотин және 2-, 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің негізінде жаңа туындыларды синтездеу әдістері, олардың құрылымы мен қасиеттері, суда еритін кешендердің алу тәсілдері, сондай-ақ жаңа фармакологиялық белсенді зат – 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы субстанциясын өндірудің технологиялық регламенті.

Қорғауға шығарылатын негізгі ережелер:

1. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерін орынбасқан ароматты және ациклді альдегидтермен түрлендіру микробтарға және вирустарға қарсы әсері бар жаңа қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік береді.

2. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің туындыларын 2-формилбензой қышқылымен әрекеттестіру кезінде циклизация реакциясы жүзеге асып, жаңа фталимидиндер түзіледі.

3. 2-Метил-5-нитро-6-фенилникотиноилгидразондарды хош иісті альдегидтермен түрлендіру *Z*- және *E*-конфигурациялары түрлерінде болатын жаңа қосылыстардың түзілуіне әкеледі.

4. Никотин қышқылы азидін Курциус трансформациясы әдісімен модификациялау жаңа уретандар мен мочевина қатарына жататын қосылыстарды синтездеуге мүмкіндік береді.

5. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондары β - және γ -тұйықдекстриндермен кешен түзуге қабілетті, соның нәтижесінде суда еритін инклюзиялық құрылымдар алынады.

6. Вирусқа қарсы әсерінің жоғары көрсеткішімен ерекшеленетін 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы - фармакологиялық белсенді

субстанцияны өндірудің технологиялық регламентін әзірлеуге ғылыми және тәжірибелік негіз бола алады.

Жұмыстың ғылыми жаңалығы:

1. Зерттеу барысында никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының жаңа гидразондарын алудың тиімді синтездік тәсілдері мен оңтайлы реакция шарттары айқындалды. Синтезделген қосылыстар микробтарға және вирустарға қарсы белсенді заттарды әзірлеуде қолдануға болатын субстраттар ретінде бағаланды.

2. 2-формилбензой қышқылының никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерімен өзара әрекеттесуі арқылы жаңа биологиялық белсенді гидразондар және олардың гетероциклді туындылары - жоғары өнімділігі бар фталимидиндер синтезделді.

3. Жұмыста алғаш рет 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид негізіндегі гидразондарды синтездеу кезінде реакциялар 3:2 қатынасы бар *Z*- және *E*- изомерлер қоспасын түзу арқылы жүретіні анықталды.

4. Алғаш рет никотин қышқылы хлорангидридін әртүрлі табиғи алкалоидтар молекулаларымен әрекеттестіру арқылы жаңа амидтер синтезделді, сондай-ақ никотин қышқылы азидін спирттермен және цитизин алкалоиды молекулаларымен түрлендіру реакциялары негізінде жаңа уретандар мен мочевиаларды алу әдістемелері жасалды.

5. Никотин, изоникотин, 2 - және 4-гидроксибензой қышқылдары туындыларының β - және γ -тұйықдекстриндермен суда еритін инклюзиялық кешендері синтезделді. Вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын алудың зертханалық регламенті жасалды.

6. Синтезделген жаңа қосылыстардың вирусқа қарсы, микробтарға қарсы белсенділіктеріне, цитоуыттылық және гемореологиялық қасиеттеріне биологиялық скрининг жүргізілді. Биоталдау нәтижелері бойынша микробтарға (5 зат), вирустарға қарсы (5 зат) және гемореологиялық (1 зат) белсенділіктерге айқын көрсеткіштері бар жаңа қосылыстар анықталды.

Жұмыстың теориялық маңыздылығы: Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің жаңа бағыттағы биобелсенді туындыларын алу әдістемелері мен нәтижелері дәрілік химия технологиялары саласындағы ғылыми білімді кеңейтеді және тереңдетеді.

Практикалық маңыздылығы: диссертациялық зерттеу барысында бұрын сипатталмаған 66 жаңа қосылысты синтездеу әдістері әзірленді. Алынған заттардың биологиялық белсенділіктеріне скринингтік зерттеулер жүргізіліп, айқын микробқа қарсы, вирусқа қарсы және гемореологиялық қасиеттерге ие перспективалы қосылыстар анықталды. Зерттеу нәтижелері негізінде вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын (шартты атауы - «Гинказон») өндіруге арналған зертханалық-технологиялық регламенті әзірленді.

Автордың жеке үлесі. Жүргізілген ғылыми зерттеу жұмыстары барысында ізденуші отандық және шетелдік ғылыми дереккөздерді іздеуге

және нәтижелерді талдауға тікелей қатысты. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің жаңа туындыларын алу әдістемелерін орындау, алынған ғылыми деректерді өңдеу, сондай-ақ жаңа зерттеу нәтижелерін ғылыми жарияланымдарға дайындау жұмыстарын орындады.

Зерттеудің әдіснамалық базасы және нәтижелердің сенімділігі. Зерттеу барысында жаңа қосылыстарды синтездеу және реакция нәтижесінде түзілген өнімдерді бөліп алу дәстүрлі органикалық химия әдістерімен жүргізілді. Жаңа қосылыстардың биологиялық белсенділіктері анықталып, құрылымдарын растау және сипаттау үшін ИҚ- және УК-спектроскопия, бір өлшемді (^1H және ^{13}C) және екі өлшемді ЯМР спектроскопиясы (COSY (^1H - ^1H), НМҚС (^1H - ^{13}C)), масс-спектрометрия, рентгенқұрылымдық талдау, сондай-ақ жоғары тиімді сұйықтық хроматографиясы қолданылды.

Жұмысты апробациялау. Диссертациялық жұмыстың нәтижелері келесі ғылыми-практикалық конференцияларда талқыланды: «Теориялық және эксперименттік химия» (Қарағанды, 2023); «Жаратылыстану ғылымдарының өзекті мәселелері» (Петропавл-Сургут-Баку-Ташкент, 2024); Жас ғалымдардың XXV мерейтойлық ғылыми-практикалық конференциясы «XXI ғасырдағы химия және химиялық технология» профессор В.П. Лопатинскийдың 100 жылдығына арналған (Томск, 2024); «Химия және химиялық технология бойынша XII Халықаралық Бірімжанов съезі» (Алматы, 2024); Ғылыми форум: медицина, биология және химия LXXVII халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Мәскеу, 2025), «Silk road Chemistry: Modern chemical Technologies and Science. Collection of abstracts» (Қарағанды, 2025); «Е.А. Бөкетовтің ғылыми көкжиектері конференциясы» (Қарағанды, 2025); «Әбішев оқулары - Қазақстан Республикасының тау-кең металлургия кешеніндегі заманауи ғылымның, цифрлық технологиялардың, жасанды интеллект пен өнеркәсіптік өндірістің интеграциясы» V Халықаралық ғылыми-практикалық конференция (Алматы, 2026); Жаратылыстану-1: «Білім беру мен ғылымдағы инновациялар» халықаралық ғылыми-практикалық конференциясы (Шымкент, 2026).

Жарияланымдар. Диссертациялық жұмыс тақырыбы бойынша 22 жұмыс, оның ішінде 2 мақала халықаралық Molecules журналында (Q2, 81%), 1 мақала Russian Journal of General Chemistry журналында (Q4, 28%), 1 мақала Russian Journal of bioorganic Chemistry журналында (Q4, 17%), 1 мақала Eurasian chemico-technological journal журналында (Q4, процентиль 20%), 1 мақала Eurasian Journal of Chemistry журналында, ҚР ҒЖБМ Ғылым және жоғары білім саласында сапаны қамтамасыз ету комитеті ұсынған журналдар тізбесіне кіретін: ҚР ҰҒА хабаршысы журналында 1 мақала, ҚазТБУ хабаршысы журналында 3 мақала, 1 монография, сондай-ақ халықаралық ғылыми конференциялардағы 9 баяндаманың материалдары мен тезистері жарияланған, №8205 «Айқын антивирустық белсенділікке ие «2-((2-изоникотиноилгидразон)метил)бензой қышқылы» және №12361 «Айқын

антивирустық белсенділікке ие 2-(4-гидроксибензоил)-N-(нафтален)гидразино-1-карботиоамид» пайдалы моделдеріне ҚР 2 патенті алынды.

Диссертацияның құрылымы. Диссертациялық жұмыс кіріспеден, негізгі бөлімнен - эксперименттік зерттеулер мен талқылау нәтижелерінен, қорытындыдан, пайдаланылған дереккөздер тізімінен, қосымшадан тұрады. Диссертация көлемі 165 баспа мәтінінің беттері, 16 кесте және 26 сурет. Пайдаланылған көздер саны - 140. Қосымшаларда жаңа қосылыстардың биосынақтар актілері келтірілген.

Алғыс білдіремін. Ғылыми кеңесшілеріме - х.ғ.д., проф. О.А. Нуркеновке, х.ғ.к., проф. С.К. Кабиеваға, х.ғ.д., проф. И.В. Кулаковқа, м.ғ.д., проф. С.Б. Жаутиковаға ғылыми кеңестеріне және жетекшіліктеріне, синтез жұмыстары нәтижесінде алынған жаңа қосылыстардың құрылымдарының ЯМР ^1H , ^{13}C спектрлерін талдауға көмектескен х.ғ.к., проф. Т.М. Сейлхановқа алғысымды айтамын. Сондай-ақ, Қазақстан Республикасы Ұлттық ғылым Академиясының академигі, х.ғ.д., проф. С.Д. Фазыловқа органикалық реакциялардың әрекеттесу механизмдері бойынша құнды кеңестері үшін шың жүректен алғысымды білдіремін.

ӘДЕБИ ШОЛУ

Биологиялық белсенді жаңа қосылыстарды іздестірудің тиімді бағыттарының бірі - белгілі дәрілік заттардың молекулалық құрылымын мақсатты түрде түрлендіру. Мұндай тәсіл олардың құрамына жаңа функционалдық топтарды енгізу арқылы бастапқы қосылыстардың фармакологиялық қасиеттерін өзгертуге немесе күшейтуге мүмкіндік береді. Бұл жұмыстың әдеби шолу бөлімінде никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің туындыларын синтездеу әдістері, олардың қатысуымен жүретін негізгі реакциялар және биологиялық белсенділік түрлері бойынша әдеби деректер жинақталып, жүйеленді.

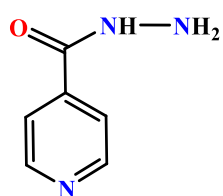
1.1 Никотин және изоникотин қышқылдарының биологиялық белсенді туындылары

Дәрілік белсенділігі бар жаңа химиялық қосылыстарды әзірлеудің тиімді бағыттарының бірі - бұрыннан белгілі дәрілік заттардың химиялық өзгертілген түрлерін алу болып табылады. Құрылымдық негіз ретінде көбіне жоғары тиімділігі дәлелденген дәрілік препараттар пайдаланылады. Осындай қосылыстардың ішінде микробқа қарсы белсенділігімен ерекшеленетін карбон қышқылдарының гидразидтері маңызды орын алады.

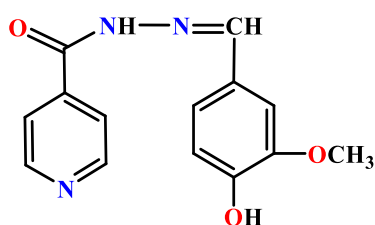
Изоникотин қышқылының гидразиді (ИНҚГ), медицинада тубазид атауымен белгілі. Бұл қосылыс айқын биологиялық белсенділік көрсетіп, әртүрлі жұқпалы ауруларды емдеуде кеңінен қолданылады [1]. Қазіргі уақытта ИНҚГ өзінің жоғары фармакологиялық белсенділігі мен қолжетімділігіне байланысты туберкулезге қарсы негізгі дәрілік заттардың бірі болып саналады. Препараттың ерекшелігі - туберкулез микобактерияларының өсуін өте төмен концентрацияларда тиімді тежеу қабілеті [2,3].

Тубазидтің ең жоғары емдік әсері туберкулез ауруының бастапқы және белсенді кезеңдерінде байқалады. Бұл препараттың басты кемшілігі - оған микобактериялардың төзімділігі тез қалыптасады. Сондықтан туберкулездің ауыр түрлерінде тубазид көбіне қосалқы дәрілік дәрмектермен бірге кешенді ем құрамында пайдаланылады [2-4].

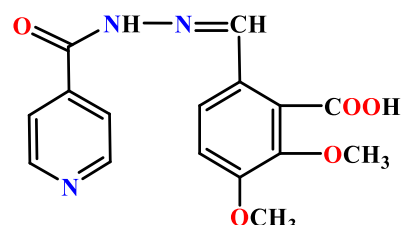
Қазіргі таңда ИНҚГ-нің фтивазид, метазид, салюзид және ларусан сияқты туындылары медицинада кеңінен пайдаланылады.



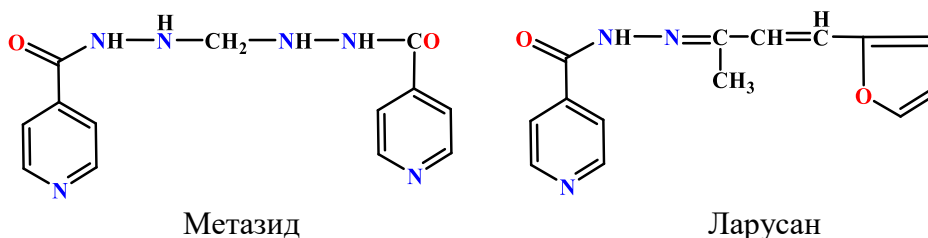
Тубазид



Фтивазид



Салюзид



Фтивазид 4-окси-3-метоксибензальдегидтің изоникотиноилгидразоны болып табылады және туберкулез микобактерияларына қатысты айқын және қатаң бағытталған әсер көрсетеді. Бұл қосылыстың маңызды артықшылығы оның тубазидпен салыстырғанда уыттылығы төмен [1,2].

Салюзид – ИНҚГ-ның тағы бір туындыларының жоғары тиімді өкілі. Құрылымдық жағынан ол 2-карбоксив-3,4-диметоксибензальдегидтің изоникотиноил гидразоны болып табылады және химиотерапиялық әсер ету спектрі бойынша фтивазидке жақын. Оның суда жақсы ерігіштігімен ерекшеленетін еритін салюзид деп аталатын диэтиламмоний тұзы ерекше қызығушылық тудырады. Препараттың бұл түрі туберкулездің зақымдану аймақтарына тікелей жергілікті енгізу үшін қолданылады, бұл ошақтағы белсенді заттың жоғары концентрациясын қамтамасыз етуге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, еритін салюзид алапес пен жүйелі қызыл жегіні емдеуде емдік тиімділігін көрсетті [3,4].

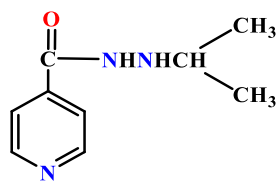
Метазид (метиленбисизоникотиноилгидразин) изоникотин қышқылы гидразидінің формальдегидпен әрекеттесуі арқылы жасалады. Оның уыттылығы фтивазидке қарағанда біршама жоғары болса да, препарат ИНҚГ-ның өзіне қарағанда жақсы төзімді және белсенділігі жағынан бірнеше есе жоғары. Метазидті клиникалық қолдану саласы көбінесе фтивазидті тағайындау көрсеткіштерімен сәйкес келеді.

Ларусан – фурфуралиденацетонның изоникотиноилгидразоны және емдік тиімділігі бойынша фтивазидпен салыстыруға болады. Пиридинкарбон қышқылы гидразидінің туындыларына иприазид пен ниаламид жатады [1]. Алайда, бұл қосылыстар туберкулезге қарсы белсенділікке ие емес және негізінен антидепрессант ретінде қолданылады.

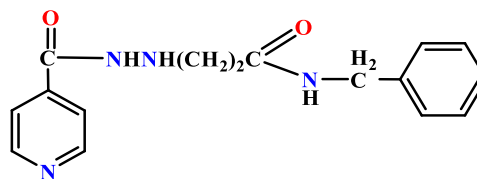
Ниаламид, жоғарыда қарастырылған изоникотин қышқылының туындыларынан айырмашылығы, туберкулезге қарсы белсенділікті көрсетпейді. Дегенмен, жарияланған клиникалық деректер оның созылмалы алкогольизмнің кешенді терапиясының құрамындағы тиімділігін көрсетеді. Сонымен қатар, ниаламид анальгетикалық препараттар мен жергілікті анестетиктердің әсерін күшейте алады [2].

Ипрониазид моноаминоксидазаның селективті емес ингибиторларының қатарына жатады. Денеді ол дезалкилденуден өтеді, оның барысында ол ипрониазидке - туберкулезге қарсы прототипке айналады. Ипрониазидтен айырмашылығы, ипрониазид моноаминоксидазаның белсенділігін қайтымсыз блоктайды, бұл негізінен ми құрылымдарында моноаминді нейромедиатордың, атап айтқанда серотониннің жиналуын тудырады. Алайда, оны қолдану айқын

гепатотоксикалық әсерге байланысты шектеулі, осыған байланысты препарат фармакотерапиялық тәжірибеден шығарылды [1-3].



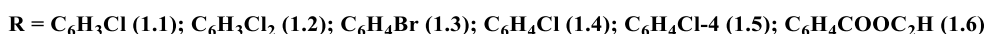
Ипразид



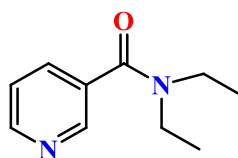
Ниаламид

Соңғы жеті онжылдықта туберкулезге қарсы белсенділік сипаттамалары жақсартылған изониазидтің жаңа туындыларын жасауға бағытталған қарқынды зерттеулер жалғасуда [3-5]. Мұндай қосылыстардың бір мысалы – альдазон - 1-изоникотинил-2-глюкозилгидразон, ол 15 есе аз уыттылығымен, ұзақ әсер етуімен және бастапқы изониазидтің туберкулезге қарсы белсенділігімен ерекшеленеді [1,4]. Туберкулез химиотерапиясы үшін жоғары тиімді және аз уытты құралды әзірлеу мақсатында пероксидаза тотығуын прокатализатор рөлін атқаратын екі валентті темірі бар изониазид кешені болып табылатын феназид дәрісі құрылды [6]. Осы құрылымның арқасында феназид *Mycobacterium tuberculosis* дәріге төзімділігіне тәуелсіз және жануарлар мен адам ағзасы үшін қауіпсіз бактериостатикалық әсердің көрінісі үшін оңтайлы жағдайларды қамтамасыз ететін бірегей қасиеттердің жиынтығына ие болды. Күшті химиялық байланыстар арқылы олардың құрылымына дәрілік молекулаларды қосу арқылы гидразидтердің модификациясы препараттардың фармакологиялық және физика-химиялық қасиеттерін өзгертудің перспективалық тәсілі ретінде қарастырылады. Бұл стратегия әсер ету ұзақтығын арттыруға, сақтау тұрақтылығын жақсартуға, ерігіштігін арттыруға және қосылыстардың уыттылығын төмендетуге мүмкіндік береді. Мұндай туындылардың полимерлік формаларын реттелетін фармакокинетикалық параметрлері бар туберкулезге қарсы агенттер ретінде қарастыруға болады. Бұл бағыттағы алғашқы зерттеулер 1960 жылдардың аяғы мен 1970 жылдардың басында басталды [8]. Бүгінгі таңда туберкулезге қарсы белсенділіктің кең спектрі және әртүрлі уыттылығы бар изоникотин қышқылы гидразид туындыларының айтарлықтай саны белгілі [1,7,8]. Алайда, бактериялық және вирустық қоздырғыштардың есірткіге төзімділігінің жоғарылауы проблемасы терапевтік арсеналды жаңа, тиімдірек және аз уытты препараттармен үнемі кеңейту қажеттілігін тудырады.

Жаңа биологиялық белсенді заттарды табудың классикалық тәсілдерінің бірі химиялық қосылыстар кітапханаларының синтезі болып қала береді, содан кейін олардың *in vitro* белсенділігін зерттейді. Бұл тұрғыда перспективалық қасиеттерді көрсететін және одан әрі оңтайландыру үшін әлеуетті үміткерлер ретінде қарастырылатын 3-пиридинкарбон қышқылының (1.1)-(1.6) туындылары маңызды ғылыми қызығушылық тудырады [9-11].



Никотин қышқылының туындылары негізінде де қазіргі медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылатын дәрілік заттардың едәуір мөлшері жасалды. Атап айтқанда, 3-гидроксиникотин қышқылының амидтері жүрек-қан тамырлары ауруларын, онкологиялық процестерді, ЖҚТБ-ны және басқа да бірқатар патологиялық жағдайларды емдеуде қолданылатын фармакологиялық белсенді қосылыстарды құруға негіз болды [11-13]. Осындай препараттардың бірі – «Кордиамин» - никотин қышқылының диэтиламиді, ол қазіргі уақытта клиникалық тәжірибеде жүрек-қан тамырлары жүйесінің бұзылуын емдеу құралы ретінде сұранысқа ие болып қала береді. [11], [14-16].

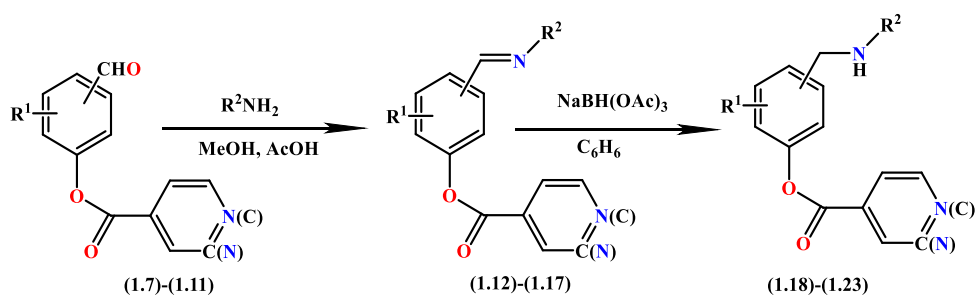


Кордиамин

Никотин қышқылының кейбір туындылары ұзақ уақыт бойы гиполлипидемиялық, нейротропты және тамыр кеңейтетін препараттар ретінде, атап айтқанда мидағы қан айналымды жақсарту үшін қолданылған. [17]. Алайда, айқын жанама әсерлерге байланысты – терінің гиперемиясы, глюкозаға сезімталдықтың төмендеуі, гистамин секрециясының жоғарылауы және бауыр жеткіліксіздігінің даму қаупі - бұл қосылыстар цереброваскулярлық ауруларды және тамырлы когнитивті бұзылуларды емдеуде қазіргі уақытта клиникалық фармакологиялық тәжірибеден шығарылды [18].

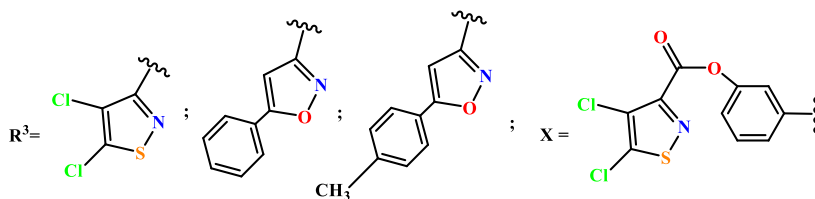
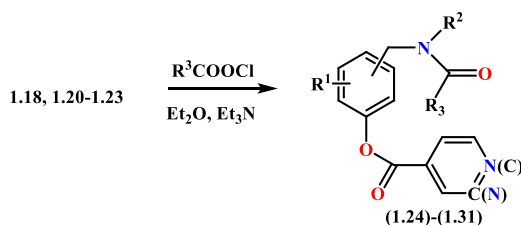
Алайда, никотин қышқылының бірқатар туындылары клиникалық медицинада да, биохимиялық зерттеулерде де белсенді қолданылып келеді. Олар пролиферативті ауруларды, өкпе артериялық гипертензиясын және В6 витаминінің жетіспеушілігімен байланысты эпилепсияны емдеуде қолданылады [19,20]. Сонымен қатар, бұл қосылыстар калий арнасының модуляторлары, адамның иммун тапшылығы вирусының ингибиторлары және HIF-2α сияқты гипоксияда белсендірілген транскрипция факторларының блокаторлары ретінде зерттеледі [20]. Жұмыста [21] никотинаттар мен изоникотинаттардың (1.7)-(1.11) *n*-броманилинмен және *m*-аминофенолмен конденсациясы азометиндерді (1.12)-(1.17) синтездейтіні көрсетілген, олар натрий триацетоксиборгидридмен тотықсызданған кезде сәйкес аминдерді (1.18)-(1.23) береді.

5-Арилизоксазол және 4,5-дихлоризотиазолкарбонил хлоридтерін пайдалана отырып, никотинат пен изоникотинаттың (1.18)-(1.23) амин туындыларының ацилденуі изоксазол және изотиазол фрагменттерінің қалдықтарын қамтитын күрделі эфирлер мен амидтердің түзілуіне әкеледі.



3-(O)C 1.12, 1.18; 4-O(C) 1.13-1.17; 1.19-1.23; R¹ = H 1.12, 1.13, 1.18, 1.19, 2-MeO, 5-(O)C 1.14, 1.20, 2-MeO, 4-(O)C 1.15, 1.21, -EtO, 4-(O)C 1.16, 1.17, 1.22, 1.23; R²=4-BrC₆H₄ 1.12-1.14, 1.16, 1.18-1.20, 1.22, 4-FC₆H₄ 1.15, 1.21, 1.28, 3-HOC₆H₄ 1.17, 1.23

Гидроксibenзальдегидтері бар никотин және изоникотин қышқылдарының осындай күрделі эфирлерінің негізінде изоксазол және изотиазол типтерінің кіріктірілген гетероциклдері бар функционалды алмастырылған қосылыстар сериясы синтезделді [22-26].



(1.24), (1.27)-(1.29), (1.31) (1.25), (1.30) (1.26)

3-(O)C 1.24; 4-O(C) 1.25-1.31; R¹ = H 1.24, 2-MeO, 5-(O)C 1.25-1.27, 2-MeO, 4-(O)C 1.28, 2-EtO, 4-(O)C 1.29-1.30; R²=4-BrC₆H₄ 1.24-1.27, 1.29, 1.30, 4-FC₆H₄ 1.28; R²=X³¹

Жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды құрудың перспективалық тәсілдерінің бірі - никотин қышқылы мен гидразон фрагменттерін біріктіретін «гибридті молекулалардың» синтезі. Гидразондар бір ғасырдан астам уақыт бойы зерттеліп келеді және олардың әмбебаптығы мен қолданудың кең ауқымы арқасында зерттеушілердің назарын аударуды жалғастыруда [27].

Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопоеясына сәйкес гидразондар безгекке қарсы, ісікке қарсы, бактерияға қарсы және антивирустық агенттер ретінде қолданылатын заттардың маңызды тобы болып қала береді. Гидразондардың жоғары химиялық белсенділігі оларды жаңа биоактивті қосылыстарды синтездеуде кеңінен қолдануға мүмкіндік береді. Әсіресе бензилиденгидразон туындылары маңызды аралық өнімдер болып саналады. Олардың құрамындағы азотин тобы қосылыстардың биологиялық белсенділігіне елеулі әсер етеді, сондықтан гидразондар жаңа биологиялық белсенді заттарды алуда перспективалы қосылыстар қатарына жатады.

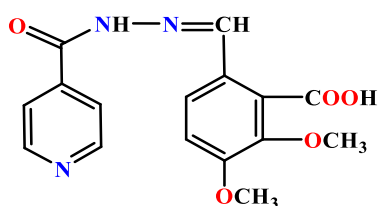
1.2 Изоникотин қышқылының гидразондары, жаңа фармакологиялық заттарды іздеудегі перспективті синтондар ретінде

ИНҚГ гидразон туындыларының туберкулезге қарсы белсенділіктері, олардың құрамындағы изоникотин қаңқасымен байланысты. Бұл қосылыстар Шифф негіздеріне жатады. Олар бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы әсер көрсетіп қана қоймай, органикалық химияда әртүрлі молекулалық процестерді зерттеуде де кеңінен қолданылады [28,29].

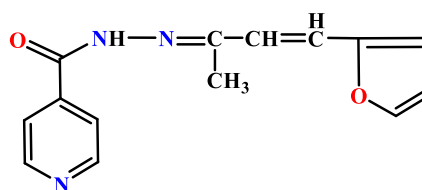
Зерттеулерге сәйкес [30], изониазидтің пиридин альдегидтерімен және кетондармен әрекеттесуінде түзілетін гидразондар никотиноил-гидразондарға қарағанда туберкулезге қарсы жоғары белсенділік көрсетеді. Мұндай айырмашылық олардың d- және f-блок металдарының иондарымен тұрақты кешендер түзе алу қабілетіне байланысты.

ИНҚГ гидразин туындыларының ішінде ең кең таралғандарының бірі - фтивазид. Басқа туберкулезге қарсы препараттармен салыстырғанда оның ұйымшылдығы төмен және науқастар оны жақсы көтереді. Осы қасиеттерінің арқасында бұл препарат бүгінгі күнге дейін туберкулездің әртүрлі түрлерін емдеуде қолданылып келеді [30].

Қазіргі кезде клиникалық тәжірибеде ИНҚГ гидразидінің туындылары болып табылатын салюзид және ларусан препараттары да кеңінен қолданылады. Бұл қосылыстар туберкулезді емдеуде тиімді химиотерапиялық дәрілердің қатарына жатады.



Салюзид

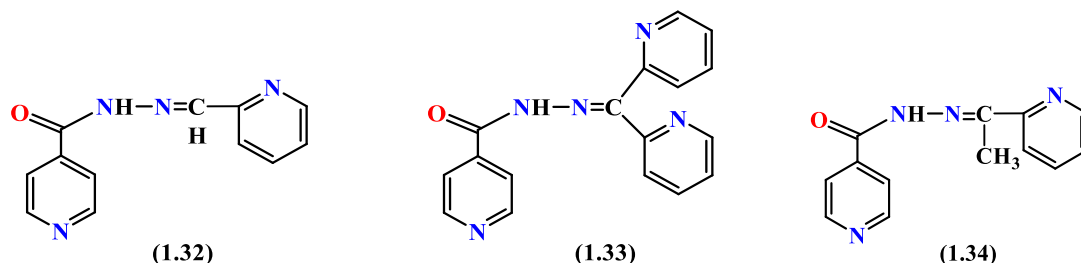


Ларусан

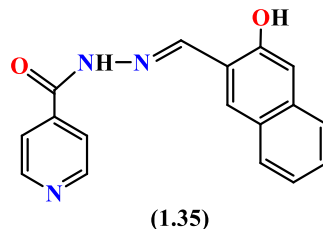
Гидразондарға деген қызығушылық олардың биологиялық белсенділігімен ғана емес, сонымен қатар металл иондарымен кешенді қосылыстар түзе алу қабілетімен де байланысты. Олар аналитикалық химияда кеңінен қолданылады. Қарапайым Шифф негіздерімен салыстырғанда ароил және гетероароил гидразондарының құрамында донорлық орталықтар болады. Бұл олардың химиялық қасиеттерін кеңейтіп, биологиялық белсенділігін арттырады.

Бернхард пен оның әріптестері [31] темір иондарымен хелат түзетін бірқатар қосылыстарды зерттеген болатын. Олардың ішінде 2-пиридинкарбальдегидоизоникотиноилгидразон (1.32, НРСІН) және ди-2-пиридилкетонизоникотиноилгидразонға (1.33, НРКІН) ерекше назар аударылды. Зерттеу нәтижелері бұл қосылыстардың зертханалық тышқандарға ауыз арқылы енгізілгенде темір иондарын *in vitro* және *in vivo* жағдайларында тиімді байланыстырып, ағзадан шығаруға қабілетті екенін көрсетті.

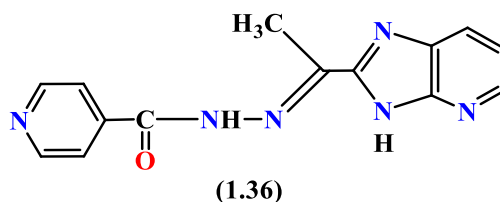
Зерттеулер ди-2-пиридилкетонизоникотинилгидразонның (1.33) онкологиялық ауруларды емдеуде қолдану мүмкіндігі бар екенін көрсетті [31]. Изоникотин қышқылының гидразидімен 2-ацетилпиридиннің конденсациясы негізінде жаңа қосылыс - 2-ацетилпиридилизоникотиноилгидразон (1.34) алынды, оның құрылымы мен негізгі физика-химиялық қасиеттері жұмыстарда егжей-тегжейлі қарастырылды [32-34].



Безгек (малярия) – жыл сайын 500 миллионнан астам адам жұқтыратын, шамамен 2 миллион науқас өлетін *Plasmodium* тектес паразиттер тудыратын ауыр ауру. Көптеген қолданыстағы дәрі-дәрмектерге төзімді *Plasmodium Falciparum* штамдарының таралуы ерекше алаңдаушылық туғызады, бұл жаңа терапевтік агенттерді әзірлеу қажеттілігін көрсетеді. Бұл бағыттағы перспективалы қосылыстардың бірі - 2-гидрокси-1-нафтилальдегид изоникотиноилгидразон (2.35), ол десферриоксаминмен салыстырғанда безгекке қарсы жоғары белсенділікті көрсетті.

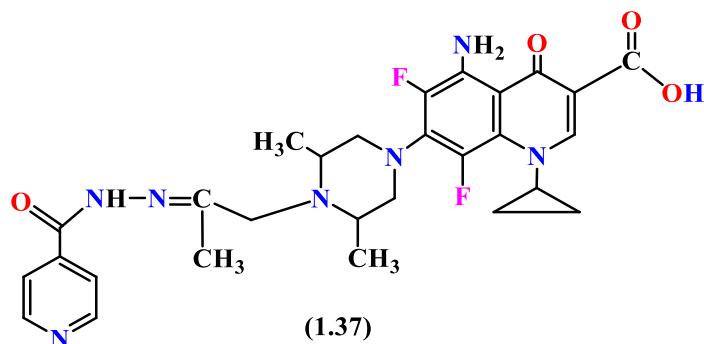


Гидразидогидразондар класына жататын және 2-ацетилимидазо[4,5-b] пиридинмен ИНҚГ реакциясы арқылы синтезделген қосылыс (1.36) туберкулезге қарсы белсенділікті көрсетті. Ол әртүрлі *Mycobacterium tuberculosis* штамдарының (соның ішінде H37Rv, 192 және 210), соның ішінде 3,13 мкг/мл концентрациясында ИНҚГ, этамбутол және рифампицинге төзімді штамдардың өсуін тиімді тежеді [35].



Изоникотиноилгидразонның жаңа туындыларын үнемі іздеу шеңберінде 2-орыналмастырылған изоникотиноил гидразидтері мен цианоборандар синтезделіп, сипатталды. *In vitro* кеңейтілген антимиико-бактериялық тестілеу

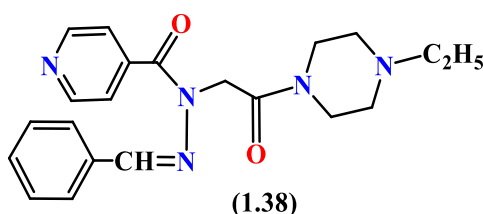
бұл қосылыстардың бір бөлігі 0,025-0,2 мкг/мл диапазонында жоғары белсенділікті, ал басқалары этамбутол мен рифампицинге төзімді *Mycobacterium tuberculosis* штамдарына қатысты орташа белсенділікті (6,25 - 12,5 мкг/мл) көрсетті. Сонымен қатар, гидразон функционалды тобы бар жаңа фторхинолон болып табылатын қосылыс (1.37) швейцариялық альбинос тышқандарында *in vivo* сыналған [36].



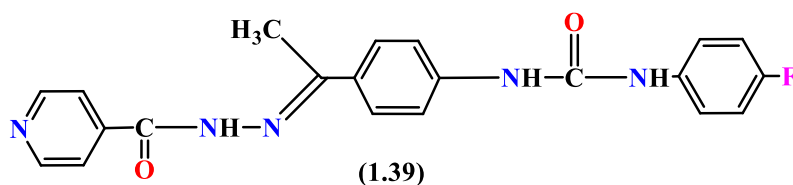
ИНҚГ молекуласының фрагментін қамтитын N'-апилиден-N-[2-оксо-2-(4-апилпиперазин-1-ил)этил]гидразид (1.38) қосылысы стандартты *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 штаммына, сондай-ақ клиникалық изоляттарға қарсы бактерияға қарсы белсенділікке бағаланды.

In vitro зерттеулердің нәтижелері қосылыстың (1.38) айтарлықтай белсенділігін көрсетті:

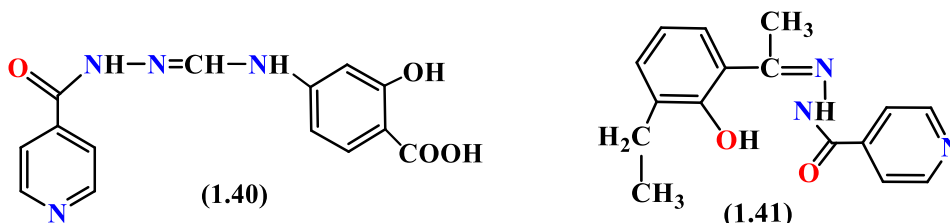
- 1 мкг/мл концентрацияда H37Rv стандартты штаммына қарсы;
- клиникалық изоляттарға қарсы: сезімтал - 0,25-0,5 мкг/мл, төзімді-2-4 мкг/мл [37].



Stiram және басқа да авторлар [38] изоникотин қышқылының гидразид-гидразондарын қамтитын антимикобактериялық қосылыстардың жаңа сериясын синтездеді. 1-(4-фторфенил)-3-(4-[пиридин-4-карбонил]гидразоно) этилфенил)тиомочевина (1.39) жоғары белсенділік көрсететіні анықталды, ол *M. tuberculosis* H37Rv-ға қарсы МИК 0,49 мкМ көрсетіп, сондай-ақ ИНҚГ-не төзімді штамдарға қарсы әсер етеді [38].

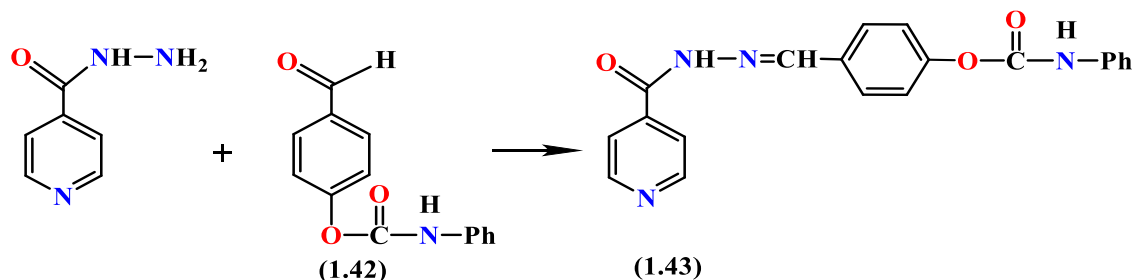


Сондай-ақ шетелдік зерттеушілер [39] ИНҚГ, пиразинамид, *n*-аминосалицил қышқылы, этамбутол және ципрофлоксацин негізінде бірқатар гидразондарды синтездеді, 2-гидрокси-4-изоникотиноилгидразин метиламино-бензой қышқылы (1.40) 0,39 мкг/мл кезінде *M. tuberculosis H37Rv-ға* қарсы ең жоғары тежелуді (96%) көрсетті.



N'-[2-гидрокси-3-(пиперазин-1-илметил)-фенил]этилиден)изоникотиногидразид (1.40) МИК 0,56 мкм мәнімен ИНҚГ (МИК 2,04 мкм) қарағанда белсендірек агент екені анықталды [40].

Әдеби деректерде ИНҚГ-ның бірқатар жаңа гидразон туындыларының антимиқробтық, туберкулезге қарсы және зенге қарсы белсенділігі туралы мәліметтер бар, бұл осы классқа жататын жаңа қосылыстарды синтездеуге және олардың физиологиялық әсерін зерттеуге зерттеушілердің қызығушылығының артуына себеп болады [41-44]. [45] зерттеу жұмысында 4-формилфенил-N-фенилкарбаматтың (1.42) ИНҚГ-мен сипатталған.

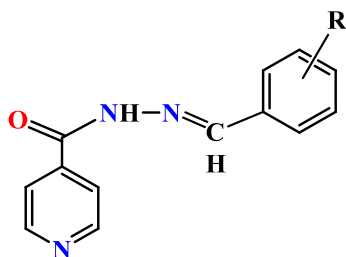


Болжам бойынша, альдегидтердің нуклеофильді реагенттермен конденсация реакциялары өнімділігі жоғары (96%) өнімді (1.43) өндіруге әкеледі [45]. [46] еңбекте ИНҚГ ядросынан алынған қосылыстардың (1.44-1.56) бактерияға қарсы белсенділігін *in vitro* жобалау, синтездеу және бағалау үшін QSAR негізіндегі тәсілдер егжей-тегжейлі сипатталған. Бұл қосылыстар стандартты *M. tuberculosis h37rv* штаммында және екі мутацияланған штаммда сыналған, олардың біреуі тек *katG s315t* мутациясын, ал екіншісі *katG* генінің толық жойылуын ($\Delta katG$) тасымалдайды [47].

Бірқатар жаңа изоникотиноилгидразондар, соның ішінде (1.44), (1.45), (1.48) және (1.51), әртүрлі орыналмастырылған хош иісті альдегидтермен ИНҚГ функционализациясы арқылы синтезделді.

ИНҚГ-ның альдегидтермен конденсация реакциялары этанол ортасында жүргізілді, нәтижесінде тиісті Шифф негіздері пайда болды. Алынған қосылыстар бағаналы хроматографияны қолдана отырып, кристалды қатты заттар

түрінде окшауланған. (1.45) және (1.46) қосылыстары үшін ИНҚГ /альдегид 1:0,5 молярлық қатынасында хош иісті альдегидпен әрекеттесу тек бір альдегид тобының модификациясына әкелді. (1.46) және (1.47) қосылыстар этанолдағы NaBH_4 көмегімен сәйкес қосылыстарды (1.45) және (1.46) тотықсыздандыру арқылы алынады, содан кейін қайта кристалданады [46,47].



(1.44) R = 3-(CHO)

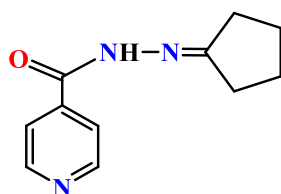
(1.45) R = 4-(CHO)

(1.46) R = 3-(CH_2OH)

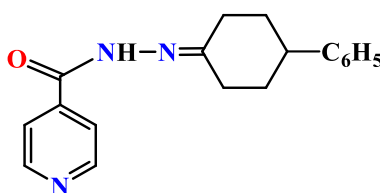
(1.47) R = 4-(CH_2OH)

(1.48) R = 4-(COOCH_3)

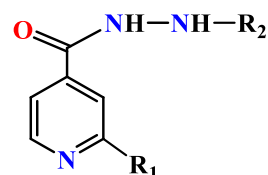
(1.49) R = 4-(OC_6H_5)



(1.50)



(1.51)

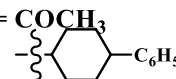


(1.52) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 =$

$\text{CO}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$

(1.53) $\text{R}_1 = \text{H}$;

$\text{R}_2 = \text{COCHCH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}_3$

(1.54) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 =$ 

(1.55) $\text{R}_1 = \text{H}$; $\text{R}_2 =$

(1.56) $\text{R}_1 = \text{NHNH}_2$; $\text{R}_2 = \text{H}$

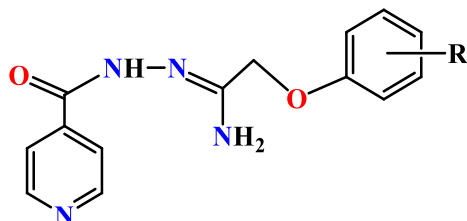
Қосылыстардың (1.45), (1.46), (1.47)-(1.49) антимикробтық белсенділігін бағалау *M. tuberculosis* H37RV (МИК $\approx 0,28$ мМ) қарсы белсенділігі бастапқы ИНҚГ-мен салыстырғанда (МИК $\approx 0,29$ мМ) жоғары. Белсенділіктегі айырмашылықтар стереохимияның ерекшеліктерімен, атап айтқанда алмастыр-ғыштардың табиғатымен және олардың белсендіру сатысында изоникотиноил радикалының қалыптасуы мен тұрақтануына қатысу қабілетімен байланысты. Алдыңғы зерттеулердей, липофильділік қосылыстардың биологиялық белсенділігіне айтарлықтай әсер етпеді, бұл таралу коэффициентінің логарифмі ($\log P_{o/e}$) мен МИК мәндері арасындағы корреляцияның болмауымен расталады [46].

(1.46)-(1.52) қосылыстары KatG S315T мутациясы бар, изониазидке төзімді *M. tuberculosis* клиникалық штамына қатысты ИНҚГ-мен салыстырғанда жоғары белсенділік көрсетті. Ең жоғары нәтиже көміртек атомдарының саны 10 болатын алкил тізбегі бар (1.52) қосылысында байқалды. Бұл қосылыс аталған төзімді штамға қарсы ИНҚГ-ге қарағанда шамамен алты есе тиімді болды [47].

Авторлар [48] *M. tuberculosis* H37Rv ATCC 27294 және изониазидке төзімді *M. tuberculosis* ATCC 35822 штамдарына қарсы (1.57)-(1.62) изоникотиноилгидразондарының алты жаңа туындысының *in vitro* жағдайындағы белсенділігін зерттеген.

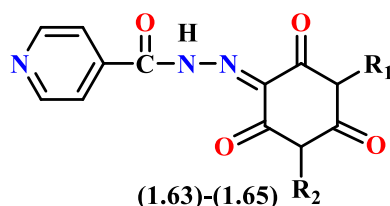
Зерттеу нәтижелері көрсеткендей, (1.57)-(1.62) қосылыстарының кейбірін субингибиторлық концентрацияда қолдану этамбутол, *p*-аминосалицил

қышқылы және рифампициннің минималды ингибиторлық концентрациясын 4-16 есе төмендеткен. Бұл аталған туындылардың туберкулезге қарсы препараттардың әсерін күшейте алатынын көрсетеді.

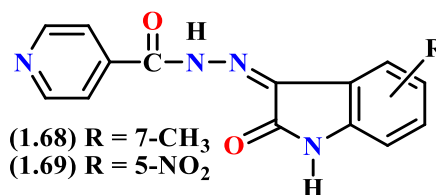
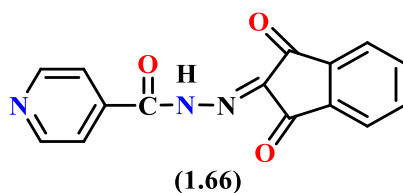
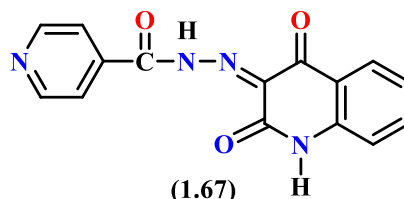


- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| (1.57) R = 2-CH ₃ | (1.60) R = 3-Cl |
| (1.58) R = 3-CH ₃ | (1.61) R = 4-Cl |
| (1.59) R = 4-CH ₃ | (1.62) R = 4-NO ₂ |

Бұл жағдайда фракциялық тежегіш концентрация (ФТК) мәндері 0,17-0,37 тең болды. Бұл көрсеткіш қосылыстардың *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv штамына қарсы синергиялық әсер көрсететінін дәлелдейді. Бұл қосылыстарды басқа препараттармен бірге қолданғанда олардың белсенділігі артқаны байқалды (ФТК 0,53-0,75). Осындай әсер изониазидпен бірге қолданғанда да анықталды. Әсіресе, (1.57)-(1.62) қатарындағы қосылыстардың бірі изониазидке төзімді *M. tuberculosis* ATCC 35822 штаммына қарсы күшті синергиялық әсер көрсетті (ФТК 0,26). Ал бақылау тәжірибелерінде мұндай нәтиже байқалмаған [49].



- (1.63) R₁ = R₂ = H
 (1.64) R₁ = CH₃, R₂ = H
 (1.65) R₁ = R₂ = CH₃

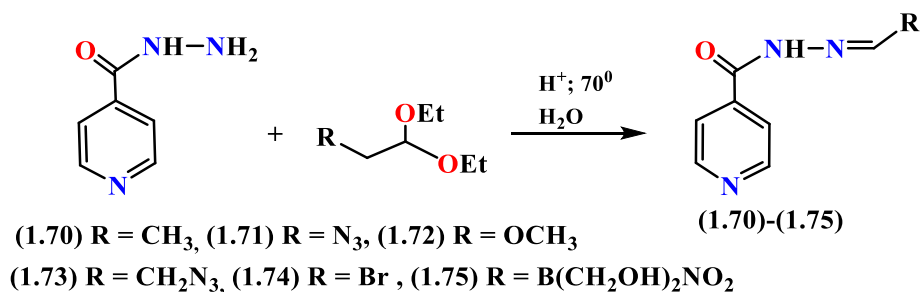


Әдебиетте келтірілген мәліметтерге сәйкес [49], изониазидтің жаңа туындыларын алу үшін әртүрлі циклдік 1,2,3-трикарбонил қосылыстары қолданылған. Олардың қатарына аллоксан (1.63), 1-метилаллоксан (1.64), 1,3-диметилаллоксан (1.65), нингидрин (1.66), хинизатин (1.67), сондай-ақ 7-метилизатин (1.68) мен 5-нитроизатин (1.69) жатады. Синтез реакциясы реагенттерді эквимольарлық мөлшерде алып, оларды су немесе спирт ерітіндісінде араластыру арқылы жүргізілген. Нәтижесінде изониазидтің жаңа туындылары алынған.

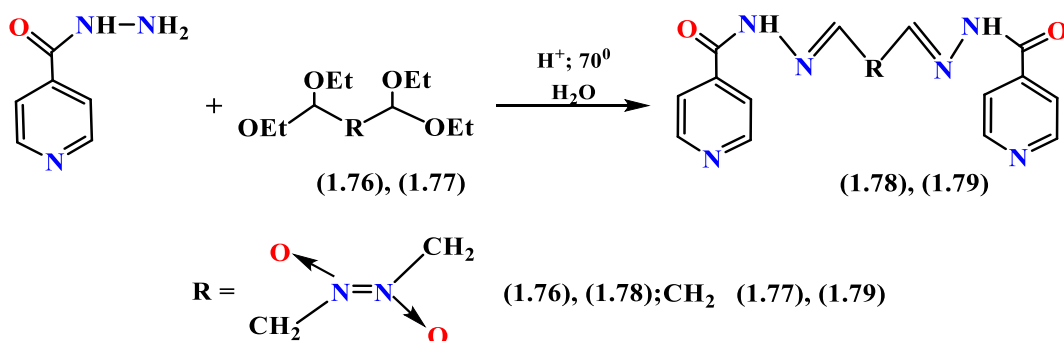
Синтезделген қосылыстар грам-оң және грам-теріс микроорганизмдерге қарсы *in vitro* жағдайында орташа микробқа қарсы белсенділік көрсетті. Ең жоғары белсенділік (1.65) және (1.66) қосылыстарында байқалды. Олардың ең аз бактериостатикалық концентрациясы (МБК) 15,6-62,5 мкг/мл аралығында болды. Бұл әсер аталған қосылыстардың құрамында хиназатин және изатин туындыларына ортақ –NH–CO–C=N– құрылымдық фрагментінің болуымен байланысты болуы мүмкін [49].

Зерттеуде [50] изоникотин қышқылы гидразидін карбонил қосылыстарының ацетальды туындыларымен конденсациялау реакциясы зерттелді. Осы тәсіл арқылы ИНҚГ негізінде жаңа туындылар алынып, олардың қатары кеңейтілді. Конденсация реакциялары изоникотин қышқылы гидразиді мен алмастырылған сірке, пропион және басқа альдегидтердің ацетальдары арасында жүргізілді. Ацеталдарды қолданудың негізгі артықшылықтарының бірі-көптеген альдегидтер тұрақсыз және оларды реакцияларда тек қорғалған түрінде қолдануға болады. Конденсация екі кезеңде жүреді: бірінші кезеңде ацеталдың қышқыл гидролизі жүреді, содан кейін пайда болған альдегид ИНҚГ-мен әрекеттесіп, мақсатты өнімдердің пайда болуына әкеледі (1.70)-(1.75) [50].

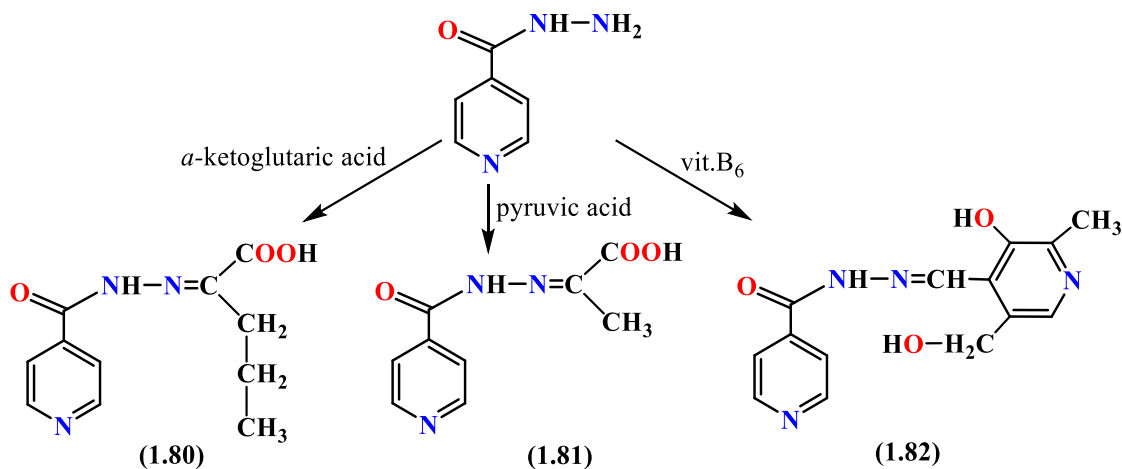
ИНҚГ диальдегид ацеталдарымен әрекеттескенде сәйкес гидразондар түзіледі (1.78)-(1.79). Диальдегидті ацеталдарды (1.76) және (1.77) қолданған жағдайда конденсация екі карбонил тобына да әсер етеді, нәтижесінде күрделі құрылымдар пайда болады.



Зерттеуде [50] алмастырылған және алмастырылмаған альдегидтердің ацетальды конденсациясы арқылы алынған бірқатар жаңа ИНҚГ туындылары синтезделді және сипатталды. Өнімдердің құрылымын анықтау және растау үшін талдаудың заманауи физика-химиялық әдістері қолданылды.



Изоникотин қышқылының гидразидтері α -кетоглутар қышқылының (1.80) және гидразондардың (1.81) және (1.82) түзілуіне әкелетін В₆ дәрумені мен α -кетоглутаров қышқылымен әрекеттесуге қабілетті екендігі анықталды.

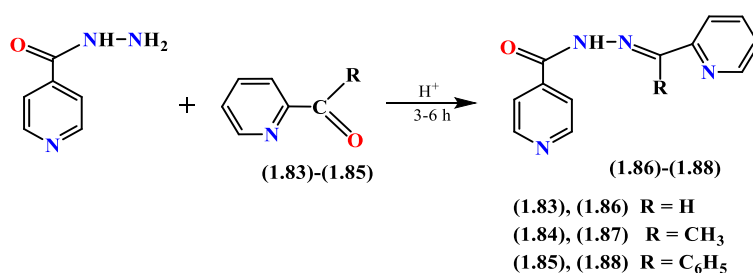


ИНҚГ-ның В₆ дәруменімен өзара әрекеттесуі оның ағзадағы деңгейінің төмендеуіне әкеледі, бұл В₆ гиповитаминозының дамуына ықпал етуі мүмкін, осыған байланысты туберкулезді ИНҚГ негізіндегі препараттармен емдегенде пациенттерге жетіспеушіліктің алдын алу үшін В₆ дәруменін қосымша қабылдау тағайындалады [50].

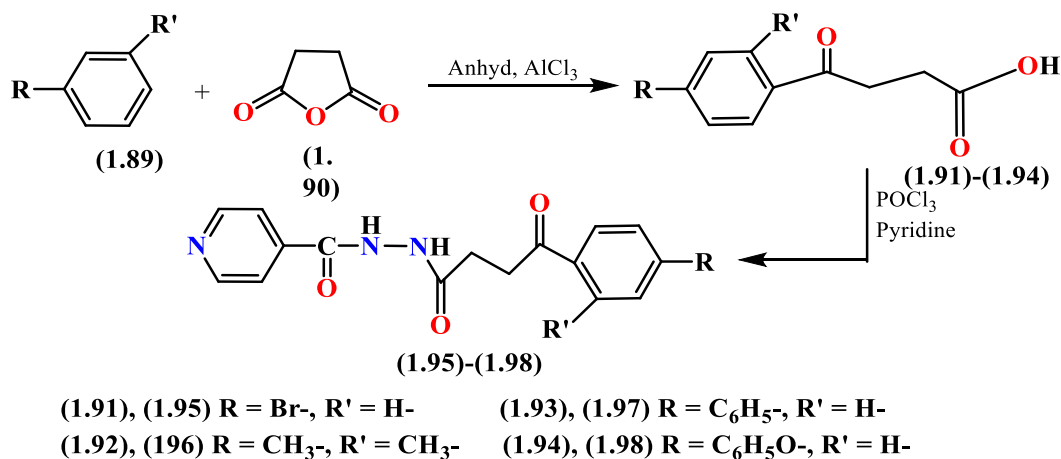
Әдеби деректерде [51] алғаш рет изоникотиноил гидразондарының (1.86)-(1.88) жаңа сериялары синтезделіп, сипатталды. Қосылыстар (1.86)-(1.88) карбонил қосылыстарының қарапайым конденсациясы арқылы - 2-формилпиридин (1.83), 2-ацетилпиридин (1.84) және 2-бензоилпиридин (1.85) изоникотин қышқылы гидразидімен синтезделді.

Азметин фрагментінің көміртегі атомында метил тобы бар гидразондардың құрылымында бұл атом реактивтіліктің жоғарылағанын көрсетеді. Пиридин альдегидтері мен кетондары бар изоникотиноилгидразиннің конденсациясы нәтижесінде алынған гидразондар (1.86)-(1.88) туберкулезге қарсы белсенділіктің жоғарылағанын көрсетті [51].

Стероидты емес қабынуға қарсы препараттар (СЕҚҚП) қабынуға қарсы, анальгетикалық және антипиретикалық әсері бар клиникалық препараттардың ең көп қолданылатын кластарының бірі болып табылады [52, 53]. Олардың ішінде фармацевтикалық нарықта ұсынылған хош иісті пропан қышқылдары әсіресе тиімді, бірақ басқа СЕҚҚП сияқты, олар асқазан-ішек жолдарының жанама әсерлерін тудыруы мүмкін [54].



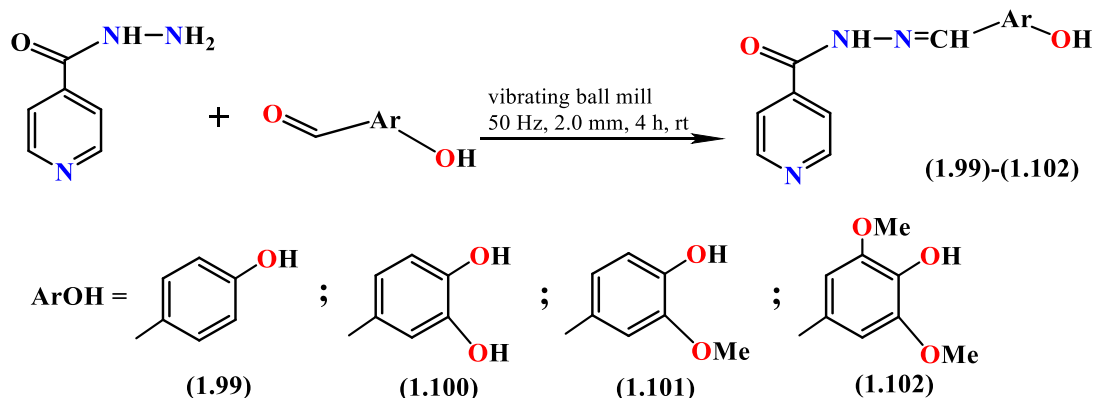
Авторлардың зерттеуінде [55] препараттың емдік тиімділігін арттыру және пациенттердің ағзасына жағымсыз реакцияларды азайту мақсатында изониазидтің амид туындылары (1.95)-(1.98) 4-оксо-4-(4-алмастырылған фенил) бутан қышқылдарымен (1.91)-(1.94) конденсация арқылы синтезделді.



4-оксо-4-(фенил)бутан қышқылдарының (1.91)-(1.98) синтезінің бірінші кезеңінде алмастырылған бензолдардың конденсациясы (1.89) кәріптас ангидридіден (1.90) сусыз алюминий хлоридінің қатысуымен, Фридель-Крафтс ацилдену шарттарына сәйкес қолданылды.

Алынған қышқылдар негізінде изониазидтің жаңа амид туындылары (1.95)-(1.98) синтезделді. Синтез 4-оксо-4-(фенилалмастырылған)бутан қышқылдары (1.91)-(1.94) изониазидпен құрғақ пиридин ортасында әрекеттестіру арқылы жүрді. Конденсациялаушы агент ретінде фосфор оксихлориді (POCl₃) қолданылды [55]. Реакциялардың нәтижесінде мақсатты өнімдер 54-72% шығыммен алынды. Зерттеу барысында кейбір қосылыстардың қабынуға және бактерияға қарсы белсенділігі жоғары екені анықталды. Сонымен қатар олардың улыцерогендік әсері төмен болды. Сондықтан бұл қосылыстар асқазан-ішек жолына жағымсыз әсері жиі байқалатын дәстүрлі СЕҚҚП-мен салыстырғанда тиімдірек болуы мүмкін [55].

Әдебиеттерде изониазид туындыларын синтездеу үшін механохимиялық әдісті қолданылған зерттеулер де бар [56-63]. Механохимиялық әдіс арқылы фталазолдар, феназидер, пиразолдар, пиридазинондар және пирролдар сияқты әртүрлі гетероциклді қосылыстар алынған [60-63]. Бұл әдіс еріткішсіз, қатты фазада жүретін реакциялар арқылы иминдер, азометиндер, азиндер, анизаминдер және гидразондар сияқты азотты қосылыстарды синтездеуге де мүмкіндік береді [64-66]. Осы зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, еріткіш қолданбай жүргізілетін механохимиялық тәсіл гидразондарды, соның ішінде изоникотиноил туындыларын (1.99-1.102) синтездеуде де тиімді қолданылды.



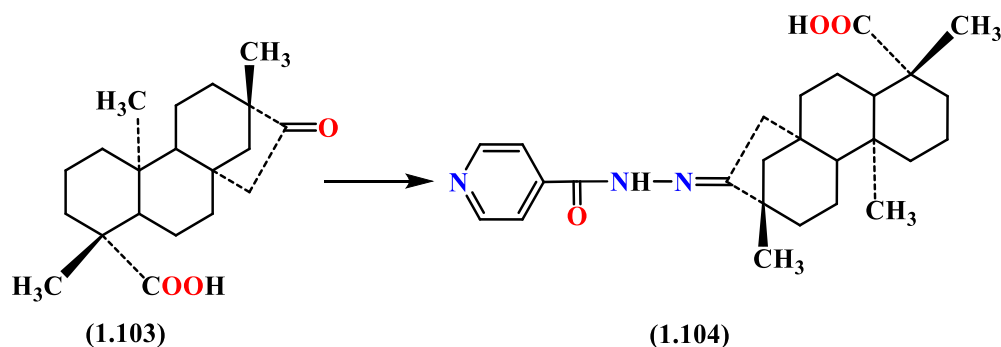
Изониазид туберкулездің алдын алу және оны емдеу үшін ең жиі қолданылатын тиімді препараттардың бірі болғанымен, оның уыттылығы жоғары ($LD_{50} = 178$ мг/кг). Осыған байланысты қазіргі таңда оның уыттылығын төмендетіп, қауіпсіздігін арттыру жолдарын іздеуге ерекше көңіл бөлінуде.

[67] жұмыста изониазидтің жалпы уыттылығын азайту тәсілі ұсынылған. Ол үшін изоникотин қышқылының гидразиді изостевиолдың энт-бейер қаңқасымен және оның әртүрлі туындыларымен байланыстырылып, жаңа конъюгаттар алынған.

Изостевиол (1.103) *Stevia rebaudiana Bertonii* өсімдігінің гликозидтерінің қышқылдық гидролизінің негізгі өнімі болып табылатын дитерпеноид. Ол сондай-ақ өзінің гипертензияға қарсы және гипотензивті қасиеттерімен, сонымен қатар келесі маңызды қабілеттерімен белгілі:

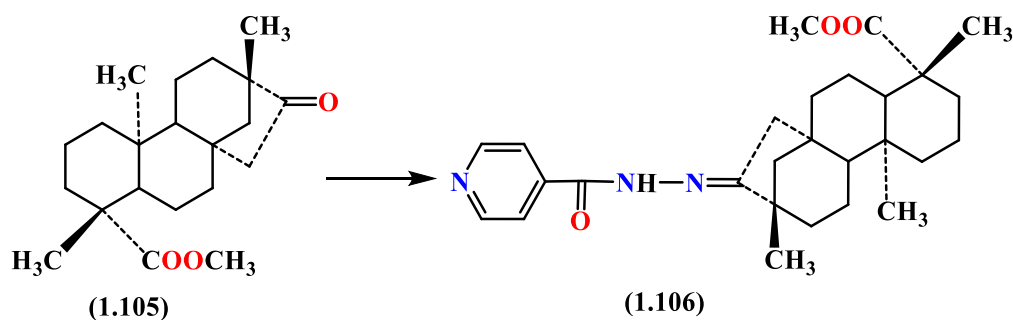
- тотығу фосфорлануын тежеу;
- АТФ-тәуелді ферменттердің, соның ішінде кейбір фосфатазалардың, оксидазалардың және дегидрогеназалардың белсенділігін төмендету.

Осылайша, изониазидтің изостевиолмен конъюгациясы уыттылығы төмен және биологиялық белсенділігі жоғары туберкулезге қарсы жаңа препараттарды іздеу және әзірлеу үшін перспективалы бағыт болып көрінеді.



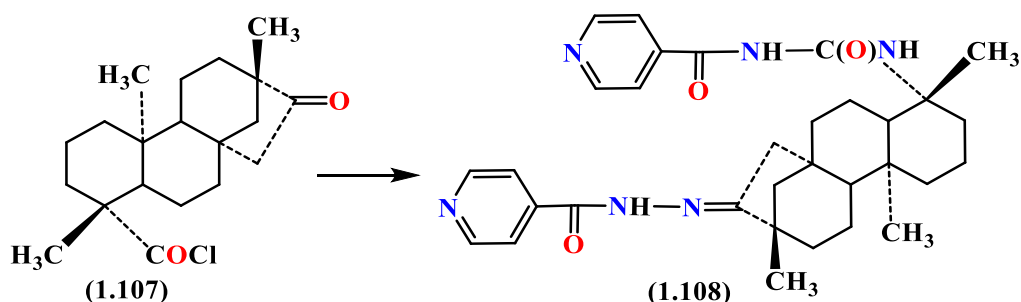
[67] жұмыста изостевиол (1.103) мен оның метил эфирінің (1.105) изоникотин қышқылы гидразидімен сусыз метанол жағдайында және *p*-толуолсульфоқышқылы (*p*-TsOH) қатысында әрекеттесуі нәтижесінде сәйкес гидразондар (1.104) және (1.106) түзілетіні көрсетілді [67]. Изостевиол (1.103) мен оның метил эфирінің (1.105) изоникотин қышқылы гидразидімен сусыз

метанолда *p*-TsOH қатысында жүргізілген реакциялары гидразондардың (1.104) және (1.106) түзілуіне алып келді.



Екі изониазид молекуласын қамтитын изостевиол туындысы болып табылатын гибриді қосылыс (1.108) екі сатыда синтезделді [67]. Бірінші кезеңде изостевиолдың хлорангидридін (1.107) артық мөлшердегі изониазидпен пиридинде қыздыру кезінде әрекеттесуі жүзеге асырылды. Реакция нәтижесінде хлорқұрамды топтың орынбасуы жүріп, аралық амидті қосылыс түзілді.

Екінші кезеңде бұл аралық өнім артық изониазидпен қайнаған метанолда *p*-TsOH қатысында реакцияға түсірілді. Нәтижесінде мақсатты гибриді гидразон (1.108) түзілуімен конденсация сәтті жүзеге асырылды.



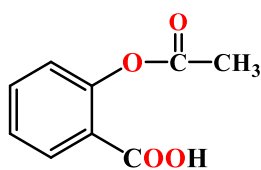
In vitro жағдайында синтезделген гибриді қосылыстардың *M. tuberculosis* H37Rv штамына қарсы белсенділігі зерттелді. Зерттеу нәтижесінде (1.104), (1.106) және (1.108) қосылыстары микобактериялардың өсуін МИК 20 мкг/мл концентрациясында тиімді тежейтіні анықталды. Сонымен қатар, изостевиолдың (1.103) дитерпеноидты фрагментін изониазид молекуласына қосу оның белсенділігін арттырды. Соның нәтижесінде МИК көрсеткіші 50 мкг/мл-ден 20 мкг/мл-ге дейін төмендеді. Бұл алынған гибриді қосылыстардың туберкулезге қарсы әсері бастапқы затқа қарағанда жоғары екенін көрсетті [67].

Алынған нәтижелер никотин және изоникотин қышқылдары гидразидтерінің құрылымын фармакофорлық фрагменттерді енгізу арқылы өзгерту тиімді тәсіл екенін көрсетті. Мұндай химиялық түрлендіру жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алуға мүмкіндік береді. Соның ішінде туберкулезге қарсы белсенділігі болуы мүмкін гидразондарды синтездеу үшін бұл бағыттың болашағы зор.

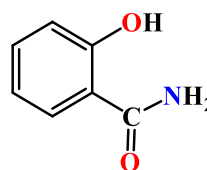
1.3 Гидроксибензой қышқылдары және олардың туындылары

Гидроксибензой қышқылдарының туындылары қазіргі кезде жаңа дәрілік заттарды жасау үшін кеңінен зерттелуде. Бұл қосылыстардың тиімділігі жоғары, ал уыттылығы салыстырмалы түрде төмен болғандықтан, олар әртүрлі ауруларды емдеу мен алдын алуда үлкен қызығушылық тудырады. Олар жеке дәрілік зат ретінде де, басқа препараттармен бірге де қолданылады [68]. Мысалы, салицил қышқылы қабынуға қарсы және жүйке жүйесіне әсер ететін қасиеттерімен белгілі. Оның туындысы - ацетилсалицил қышқылы қабынуға қарсы стероидты емес дәрі ретінде кең қолданылады. Ал салицил қышқылының амиді дене қызуын төмендетіп, ауырсынуды басуға көмектеседі. Оксафенамид (осалмид) өттің бөлінуін күшейтеді, ал тиаприд допаминергиялық жүйеге әсер етіп, ауырсынуды азайту және қабынуды төмендету мақсатында пайдаланылады [69]. Сонымен қатар, салицилморфолид те айқын қабынуға қарсы белсенділік көрсетеді [68].

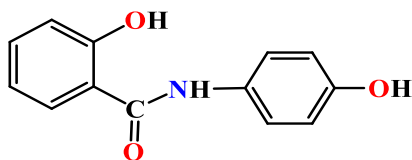
3-гидроксибензой қышқылының туындылары глюкокиназа ферментінің белсенділігін арттырады. Соның нәтижесінде қандағы глюкоза деңгейі төмендеп, оның тіндерге сіңуі жақсарады [70]. Сонымен қатар, бұл қосылыстар АҚТҚ протеазасын тежейтін препараттардың құрамына кіреді [71].



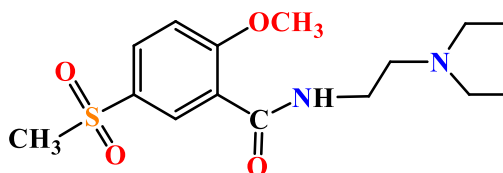
Аспирин



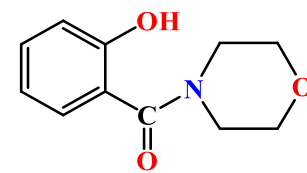
Салицил қышқылы амиді



Оксафенамид (осалмид)

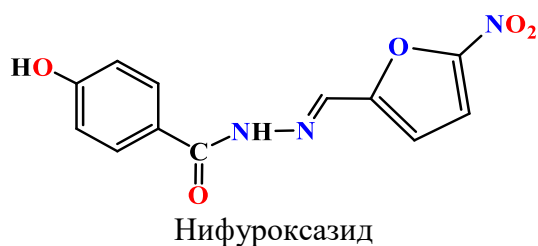


Тиаприд

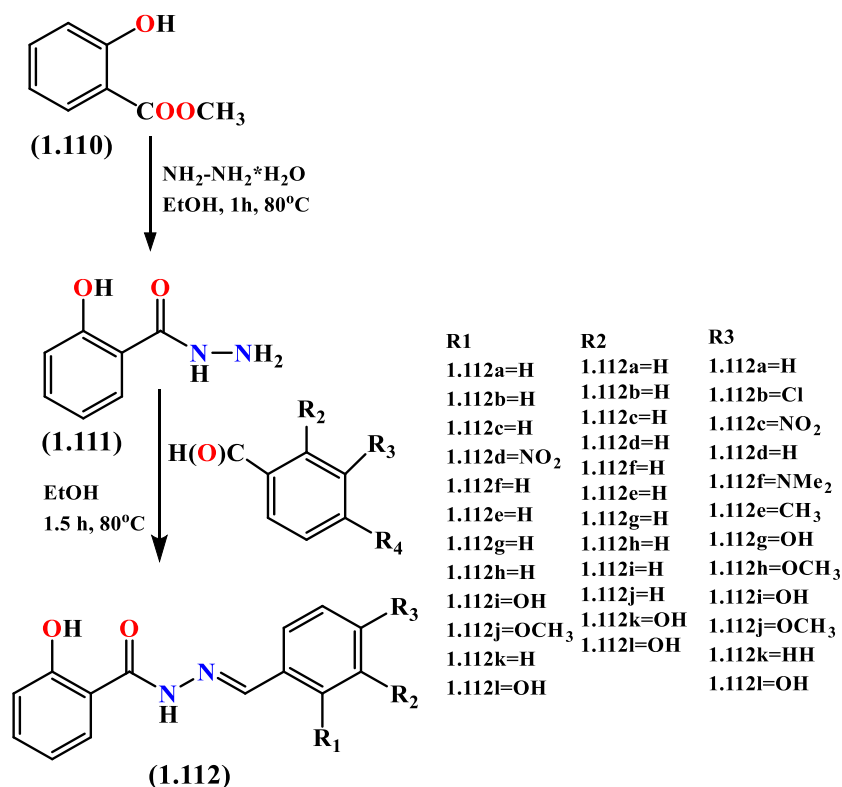


Салицилморфолид

4-гидроксибензой қышқылының негізінде алынған қосылыстар бактерияларға қарсы және ісікке қарсы белсенділік көрсетеді [72]. *p*-Гидроксибензой қышқылы мен гетероциклді фрагменттері бар тұздар ағзадан зәр қышқылының бөлінуін күшейтеді [73]. Сонымен қатар, проксиметакаин медицинада жергілікті жансыздандырғыш ретінде қолданылады. Ал нифуроксазид әртүрлі микроорганизмдерге қарсы жоғары белсенділігімен белгілі [74].



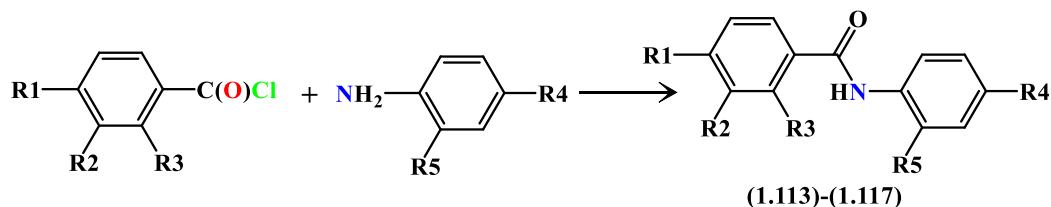
[75] жұмыста жаңа салицилгидразон туындылары синтезделіп, олардың ісікке қарсы белсенділігі зерттелді. Қосылыстар адамның бес түрлі қатерлі ісік жасушаларына *in vitro* жағдайда сыналды. Зерттеу өкпе (A549), аналық без (SK-OV-3), меланома (SK-MEL-2), тоқ ішек (HCT15) және ұйқы безі (MIA-PaCa-2) қатерлі ісігі жасушаларының линияларында жүргізілді. Сонымен қатар синтезделген қосылыстар трипомииозинкиназа А (TrkA) рецепторына қарсы тежегіш белсенділікке *in vitro* тексерілді.



Нәтижелер [75] көрсеткендей, барлық қосылыстар аталған рақты жасуша линияларына қарсы айқын цитотоксикалық белсенділік көрсетті, ал ең жоғары тиімділікті барлық тестіленген жасуша модельдерінде жоғары белсенділік танытқан 1.112i қосылысы көрсетті.

[75] зерттеу жұмысында гидроксibenзой қышқылдарының хлорангидридтерінің 4-аминобензой қышқылымен реакциясы арқылы бірқатар N-(гидроксibenзоил)-4-аминобензой қышқылдары синтезделді. Суда ерігіштігін арттыру және физиологиялық белсенділікті арттыру мақсатында алынған қосылыстар литий және калий тұздарына айналды.

Фармакологиялық зерттеулер синтезделген тұздардың жоғары белсенділігін көрсетті: литий тұздары айқын психотроптық әсерге ие, калий тұздары жүрек қағысының қалыпқа келуіне ықпал етеді. Бұл тұздар өте төмен уыттылықпен сипатталатыны анықталды, бұл оларды одан әрі фармакологиялық зерттеулерге перспективалы үміткерлер етеді.



R1=OH, R2=R3=R5=H, R4=COOH (1.113); R1=R3=R5=H, R2=OH, R4=COOH (1.114);
 R1=R2=R5=H, R3=OH, R4=COOH (1.115); R1=R2=R5=H, R3=OC(O)CH₃, R4=COOH (1.116)
 R1=OC(O)CH₃, R2=R3=R4=H, R5=C(O)OC₂H₅ (1.117)

Осылайша, фармацевтикада гидроксibenзой қышқылдары туындыларының көптеген синтетикалық препараттары бар болғанымен, олардың негізінде жаңа биологиялық белсенді заттарды іздеу әлі де өзекті бағыт болып табылады.

1.4 Әдеби шолу бойынша қорытындылар

➤ Қазіргі кезде қолжетімді жаңа отандық дәрілік заттарды жасау еліміздің өзекті бағыттардың бірі болып табылады. Биологиялық белсенді қосылыстарды іздеу, зерттеу және оларды медицинаға енгізу химия ғылымының маңызды міндеттерінің қатарына жатады.

➤ Қазіргі уақытта жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды алу мақсатында пиридин және гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтері кеңінен зерттелуде.

➤ Ғылыми әдебиеттерде табиғи алкалоидтардың қатысуымен түрлендірілген гидроксibenзой қышқылының туындылары туралы мәліметтер өте аз. Бұл осы бағытта әлі де көптеген зерттеулер жүргізу қажет екенін және оның болашағы зор екенін көрсетеді.

➤ Гидразон туындылары медицинада негізінен туберкулезді емдеуге арналған препараттар ретінде қолданылады. Алайда, пиридин және гидроксibenзой қышқылдары гидразидтерінің биологиялық белсенділігінің үлкен спектріне қарамастан, биологиялық белсенділіктің басқа түрлеріне қатысты жүйелі зерттеулер жүргізілген жоқ.

➤ Химиялық, биологиялық және фармакологиялық қасиеттерді кешенді зерттеу, сондай-ақ бұрын сипатталмаған пиридин және гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерінің құрылымы мен белсенділігі арасындағы қатынастарды орнату жұқа органикалық синтездің теориялық және қолданбалы базасын едәуір толықтыруға мүмкіндік береді.

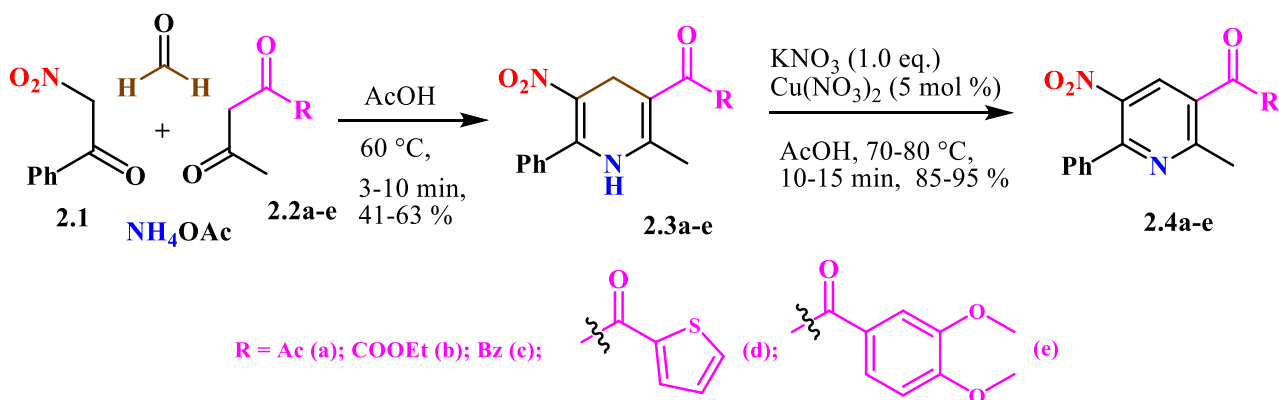
2 НӘТИЖЕЛЕР МЕН ТАЛҚЫЛАУЛАР

Шифф негіздерінің маңызды тобы болып табылатын гидразондар безгекке қарсы [78], ісікке қарсы [79], бактерияға қарсы [80] және вирусқа қарсы [81,82] агенттер ретінде кеңінен қолданылады. Гидразондарға деген үздіксіз қызығушылық бұл қосылыстардың құрылымдық әмбебаптығы мен функционалдық қасиеттерінің кең ауқымына байланысты ғасырдан астам уақыт бойы қарқынды зерттеу нысаны болып қала беруіне байланысты. Осы класстағы көптеген қосылыстар айқын биологиялық белсенділікті көрсетеді және медициналық тәжірибеде (COVID-19) [76,77] қолданылады.

Изоникотин және никотин қышқылдарының туындылары [83] туберкулезді, пролиферативті бұзылуларды, өкпе артериялық гипертензиясын, В6 витаминіне тәуелді эпилепсияны емдеуде әлі де кеңінен қолданылатының айта кеткен жөн. Бұл қосылыстар калий арналарының белсенділігін реттеуде, адамның иммун тапшылығы вирусына қарсы әсер ететін заттар ретінде және HIF-2 α факторларының тежегіштері ретінде де қолданылады [81,84]. Сондықтан пиридинкарбон қышқылдарының гидразидтері мен оларға ұқсас қосылыстардың арасында жаңа фармакологиялық белсенді заттарды іздеу әлі де маңызды бағыт болып табылады. Осы зерттеуде бұрын жүргізілген жұмыстарды [85] жалғастыра отырып, изоникотин, никотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары негізінде жаңа гидразондар синтезделіп, олардың қасиеттері зерттелді.

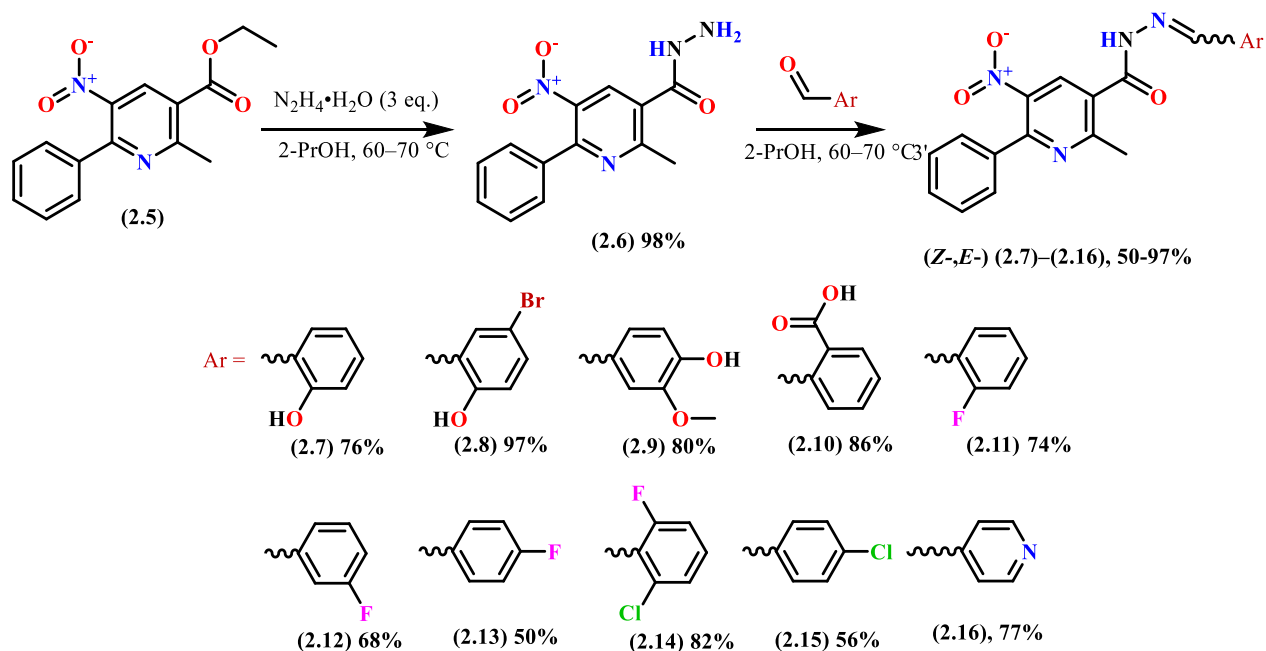
2.1 2-Метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид негізінде жаңа гидразондардың синтезі

[86] әдебиет көзінде ғылыми жетекшілерімнің бірі, Тюмень мемлекеттік университетінің профессоры И.В. Кулаков 3-позициясында ацил немесе эфир тобы бар асимметриялық 5-нитро-1,4-дигидропиридиндерді және солардың негізінде 5-нитропиридиндерді алудың көпкомпонентті әдісін сипаттаған (2.4a-e).



Бұл зерттеудің жалғасы ретінде 5-нитроникотин қышқылы негізінде жаңа туындыларды синтездеу және олардың қасиеттерін зерттеу жүргізілді. Негізгі мақсат – молекула құрамына биологиялық белсенді фармакофорлық топтарды

енгізу болды. Осыған байланысты бастапқы зат ретінде 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының этил эфирі (2.5) таңдалды. Алдымен ол гидразидке (2.6) айналдырылды, кейін әртүрлі альдегидтермен конденсация реакциясы жүргізілді. Нәтижесінде жаңа туындылар алынды (сызба 1) [87].



Сызба 1 - Хош иісті альдегидтерден алынған негізгі гидразондарды алу (2.6)-(2.16)

Біз синтездеген барлық жаңа қосылыстар ақ кристалдар түрінде жоғары өнімділікпен (50-97%) алынды. Қайта кристалдану кезінде (2.6)-(2.16) қосылыстары үшін ¹H ЯМР спектрлерінде шамалы өзгерістер байқалды, химиялық сдису айырмашылығы 0,1-0,2 м.б. болатын қайталанатын протон сигналдары тіркелді, шыңдардың арақатынасы шамамен 2:1 болды. Бұл сигналдардың интеграциясы қайталанатын шыңдардың аудандарының арақатынасы барлық гидразондар үшін шамамен тұрақты болып қалғанын және 2:1 болғанын көрсетті.

Бұл құбылыстың алғашқы және айқын түсіндірмесі - *Z*- және *E*-изомерлер қоспасының болуы [87]. Бұл жағдайда *E*-конфигурациясы басым болады, бұл атомдардың осы орналасуындағы молекулалардың тұрақты геометриясына байланысты. *E*-изомерлердің бұл артықшылығы сонымен қатар *E*-изомер молекуласындағы карбонил оттегі атомының әсерімен байланысты спектрлердің төменгі ¹H ЯМР аймағына илиден протонның (=CH) сигналдарының ауысуымен расталады (кесте 1).

Екі изомер қоспасының тағы бір маркері алмастырылған пиридин ядросынан Н-4 протонның сигналы болды. Сонымен, бастапқы гидразид спектрінде Н-4 протоны 8,35 м.б. аймағында синглетпен тіркелді (кесте 1). Барлық алынған гидразондарда негізгі *E*-изомерінің Н-4 протоны 8,53-8,64 м.б. аймағында синглетпен тіркелді, ал шағын *Z*-изомері үшін Н-4 протонның сигналы 8,37-8,53 м. д. аймаққа аздап жылжыған.

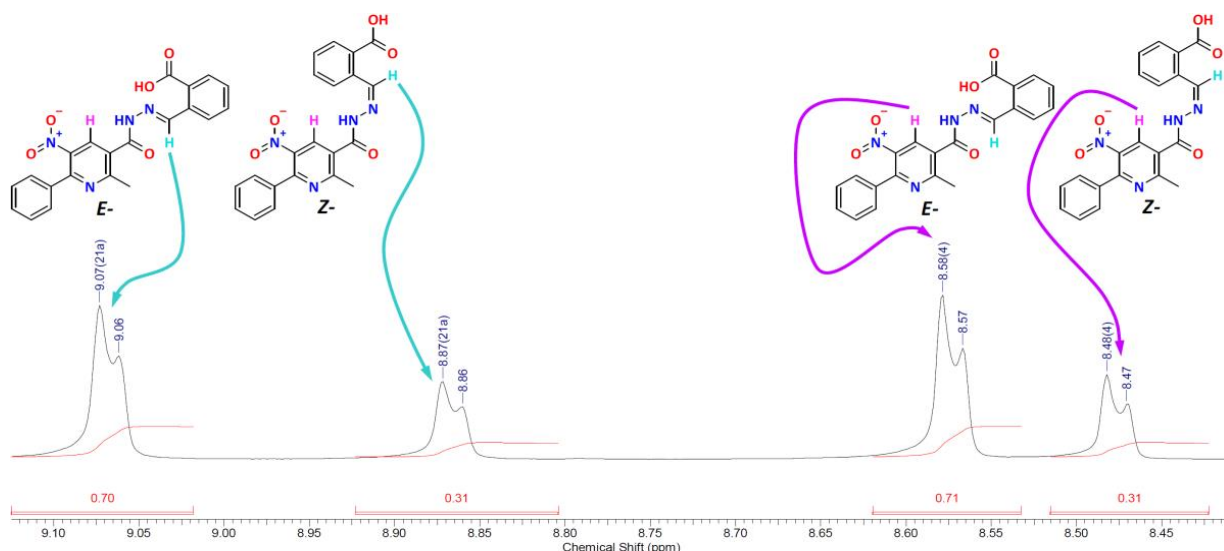
Кесте 1 – Синтезделген қосылыстардың шығымы мен пиридин мен иминнің алмастырылған сутегі атомдары үшін ^1H ЯМР спектріндегі химиялық сдысулар, δ (м. д.), атап айтқанда Н-4 және =СН

Қос.	Шығымы, %	δ (Н-4 (E-))	δ (Н-4 (Z-))	δ (=СН (E-))	δ (=СН (Z-))
(2.6)	98%	8.35	–	–	–
(2.7)	76%	8.56	8.45	8.65	8.52
(2.8)	97%	8.58	8.48	8.48	8.32
(2.9)	80%	8.53	8.48	8.17	7.99
(2.10)	86%	8.58	8.48	9.07	8.87
(2.11)	74%	8.53	8.53	8.65	8.34
(2.12)	68%	8.58	8.49	8.31	8.13
(2.13)	50%	8.57	8.47	8.29	8.13
(2.14)	82%	8.57	8.37	8.67	8.47
(2.15)	56%	8.62	8.51	8.31	8.14
(2.16)	77%	8.64	8.53	8.31	8.13

Алмастырғыштардың өзгеруі Н-4 протонының синглетінің орналасуына аз әсер етті, сигналдың ең үлкен жылжуы (2.16) қосылыс байланысы жағдайында байқалды. Протонға =СН келетін болсақ, химиялық сдысулар *E* изомері үшін 8,17-ден 9,07 м.б. аралығында және *Z* изомері үшін 7,99-дан 8,87 м.б. аралығында болды. Дегенмен, (2.12), (2.13), (2.15) қосылыстары имин фрагментіне қатысты 3 және 4 позицияларда алмастырғыштары бар (2.16) *E*- және *Z*- изомерлері үшін бірдей химиялық сдысу мәндеріне ие болды (кесте 1).

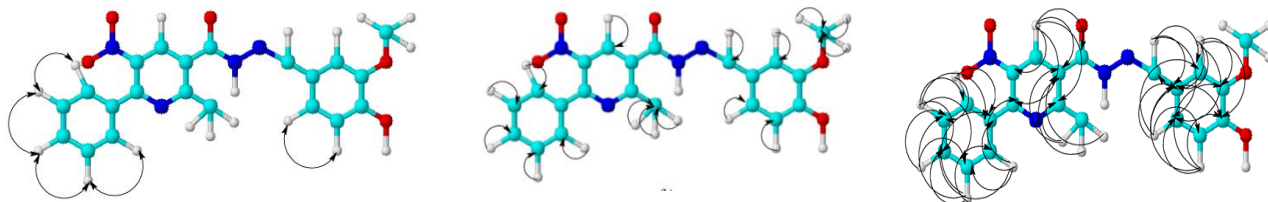
Сондай-ақ, бұл қосылыстар (2.7), (2.11) және (2.14) химиялық сдысу мәндерінде минималды айырмашылықтарға ие болғанын атап өткен жөн, бұл иминнің орынбасарына қатысты С-2" позициясында орынбасарлардың болуымен түсіндірілуі мүмкін. Қосылыс (2.9) химиялық сдысудың ең төменгі мәндеріне ие болды, бұл имин фрагментіне қатысты С-3" және С-4" позицияларында екі күшті донорлық орынбасардың болуының нәтижесі болды (кесте 1). Протондық сигналдың =СН айтарлықтай ауысуы (2.10) қосылыс үшін байқалды (сурет 1).

E- және *Z*- изомерлері үшін химиялық сдысулар сәйкесінше 9,07 және 8,87 м.б. құрады (сурет 1, кесте 1), бұл салыстырғанда (2.12), (2.13), (2.15) және (2.16) қарағанда 0,7 м.б. артық. С-2 позициясындағы СООН тобы иминді алмастырғышқа қатысты акцепторды алмастырушы болды және (2.7) және (2.8) жағдайындағыдай С=N азот атомымен молекулаішілік сутегі байланысын қалыптастыру мүмкіндіктерін одан әрі қамтамасыз етті.



Сурет 1 - (2.10) қосындысының ^1H ЯМР спектрінің фрагменті

Алынған гидразондардың құрылымын мұқият талдау үшін, біз (2.9) қосылысының ЯМР спектрлерін COSY (^1H - ^1H), НМҚС (^1H - ^{13}C) және НМВС (^1H - ^{13}C) әдістерін қолдана отырып зерттедік, бұл бізге гомоядролық та, гетероядролық та спин-спин өзара әрекеттесулерді анықтауға мүмкіндік берді. Молекулада байқалған кейбір корреляциялар 2-суретте көрсетілген.



Сурет 2 - (2.9) қосылысының COSY, НМҚС және НМВС спектрлеріндегі корреляция диаграммасы

Қосылыстың (2.9) ^1H - ^1H COSY спектрлерінде, спин-спин корреляциясы ароматты топтардың көршілес метин-метин протондарының үш протондық байланысы арқылы байқалды: Н-5''-Н-6'' (6,85, 7,10), Н-2',6'-Н-3',5' (7,50, 7,50), Н-3',5'-Н-4' (7,50, 7,50) м.б. Протондардың көміртегі атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі қосылыста болатын келесі жұптар үшін ^1H - ^{13}C НМҚС спектроскопиясы-мен анықталды: 2- CH_3 -C-2 (2,68, 23,2), OCH_3 - OX_3 (3,81, 55,8), Н-5''-C-5'' (6,85, 115,7), Н-6''-C-6'' (7,10, 123,0), Н-2',6'-C-2',6' (7,50, 128,3), Н-3',5'-C-3',5' (7,50, 129,0), $\text{N}=\text{CH}-\text{NC}=\text{N}$ (8,17, 149,7), Н-2''-C-2'' (7,38, 109,3), Н-4-C-4 (8,53, 132,5) м.б.

Осы қосылыстағы келесі жұптар үшін протондардың көміртегі атомдарымен екі немесе одан да көп байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C НМВС спектроскопиясы арқылы анықталды: 2- CH_3 -C-3 (2,68, 129,5), 2- CH_3 -C-2 (2,68, 160,3); OX_3 -C-3'' (3,81, 148,4); Н-5''-C-1''

(6,85, 125,5), H-5"-C-3" (6,85, 148,4); H-6"-C-2" (7.00, 109.70), H-6"-C=N (7.00, 149.7); H2"-C6" (7,26, 122,84), H-2"-C=N (7,38, 149,7); N=CH-C-2" (8,17, 109,3), N=CH-C6" (8,17, 123,0), N=CH-C-1" (8,17, 125,5); H-4-C-5 (8,53, 143,6), H-4-C-6 (8,53, 151,9), H-4-C-2 (8,53, 167,3); NH-C=N (11,98, 149,7, NH-C=O (11,98, 161,9) м.б.

Изомерлік модельдеу. ¹H ЯМР спектрлерін егжей-тегжейлі талдаудан кейін сигналдардың көпшілігі бөлінгені байқалды (сурет 3). Біз алмастырылған пиридин сақинасының айналу қиындықтарына байланысты құрылымдары тұрақтандырылған екі ротамердің, I және II бар екендігі туралы болжам жасадық. «I» және «II» белгілері сутегі атомының немесе метил тобының карбонил тобындағы оттегі атомымен кобағытты орналасуын көрсетеді. Біздің гипотезамызды тексеру үшін біз төрт құрылымның, атап айтқанда Z-I, Z-II, E-I және E-II кванттық химиялық модельдеуін жүргіздік. Барлық құрылымдардың геометриялары энергетикалық тұрғыдан минимумға келтірілді. Нәтижелер 2-кестеде келтірілген.

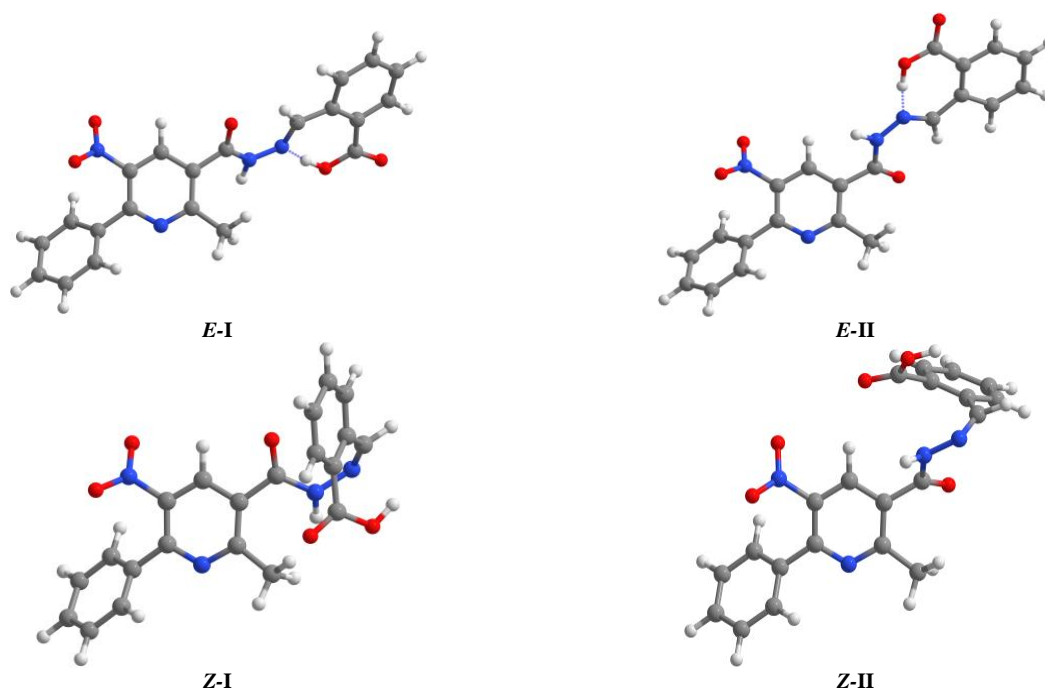
Кесте 2 - СРСМ континуумдық сольвациялық моделін қолдана отырып, ДМСО-дағы B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP теориялық деңгейін пайдаланып алынған (2.7)-(2.16) үшін Гиббстің салыстырмалы бос энергия мәндері, ΔG (ккал/моль)

№ қосылыс	Z-I ¹	Z-II	E-I	E-II
(2.7)	0.0	-1.5	-9.7	-10.0
(2.8)	0.0	-1.5	-9.9	-10.1
(2.9)	0.0	-0.5	-6.3	-6.6
(2.10)	0.0	-1.9	-8.0	-8.3
(2.11)	0.0	-0.5	-3.5	-3.8
(2.12)	0.0	-0.4	-4.5	-4.9
(2.13)	0.0	-0.4	-4.3	-4.7
(2.14)	0.0	-0.7	-1.8	-2.1
(2.15)	0.0	-0.5	-4.5	-4.8
(2.16)	0.0	-0.4	-4.8	-5.2

¹ Z-I изомерінің энергиясы жүйенің тұрақты конфигурация мен конформацияға қарай төмендеуін көрсету үшін бастапқы нүкте ретінде таңдалды.

Есептеу нәтижелеріне сәйкес, E-II изомері барлық мүмкін конфигурациялар мен конформациялар арасында ең энергетикалық тұрақты болып табылады. Сонымен қатар, ротамер II ротамер I-ге қарағанда қолжетімдірек, E-изомері үшін энергия айырмашылығы 0,3-0,4ккал/моль және Z-изомері үшін 0,4-1,5ккал/моль (кесте 2). (2.7) және (2.8) қосылыстары барлық басқа заттар арасында энергияның ең үлкен төмендеуін көрсетеді, мұны молекулаішілік сутектік байланыстарға байланысты жалған ароматты сақинаның пайда болуымен түсіндіруге болады. Ұқсас түсініктеме сутектік байланыспен тұрақтандырылған жеті мүшелі сақина түзе алатын COOH тобы (2.10) қосылысына да қатысты (сурет 3). Конфигурация өзгерген кезде, бұл сутектік байланыс алмастырылған пиридин өзегінің жазықтығына

перпендикуляр сәйкес ароматты фрагменттің бағытына байланысты үзіледі. Дегенмен, (2.7), (2.8) және (2.10) қосылыстары әлі де конформациялық ауысуларға сезімтал, бұл Гиббстің бос энергиясының жоғары абсолютті мәндерімен дәлелденеді (кесте 3).



Сурет 3 - Ұсынылған конфигурациялар мен конформациялардың үш өлшемді құрылымдары (2.10), CPCM шешу моделін қолдана отырып, ДМСО-да B3LYP-D3(BJ)/def2-TZVPP әдісімен есептелген.

Олардың айналу еріткіш ортадағы тепе-теңдік процесі болғандықтан, біз айналу тепе-теңдік константасын шамамен есептеп, екі форманың әрқайсысының мөлшерін анықтай аламыз. *E*-изомерлері үшін формалардың қатынасы 3:2 деп есептелді, бұл шамалы ауытқулары бар барлық гидразондарға қолданылады. (2.10), (2.14) және (2.15) қосылыстарының ¹H ЯМР спектрі де сигналдардың 2:1 (2.10) немесе 1:1 (2.14), (2.15) қатынасында бөлінуін көрсететіні атап өтілген. II және I изомерлерінің қатынасы (2.9), (2.11)-(2.13), (2.15) және (2.16) үшін шамамен 7:3 құрайды. Басқа қосылыстар үшін ротамер II құрамы (2.38) < (2.32) < (2.31) < (2.34) қатарында артады, мұнда соңғы қосылыс 96%-ға жетеді.

ЯМР спектрлері бойынша жасалған қорытындыларды тексеру үшін барлық конфигурациялар мен конформациялар үшін химиялық ығысулар есептелді [87]. Есептелген мәндер Н-4 және =СН протондары үшін тәжірибелік нәтижелермен толық сәйкес келмегенімен, олардың арасындағы негізгі заңдылықтарды көрсетті (кесте 3). Есептеулер *E*-изомеріндегі =СН протонына карбонил тобының оттегі атомы әсер ететінін көрсетті. Соның нәтижесінде сигнал төменгі өріске ығысады. Сонымен қатар, *E*-изомеріндегі =СН₂

протондарының сигналдары *Z*-изомеріне карағанда жоғары мәндерге ие екені байқалды (кесте 1-3).

Ротамерлердің химиялық ығысуларын салыстыру кезінде нақты заңдылық байқалмады. Тек (2.7) және (2.16) қосылыстарының барлық изомерлері үшін айырмашылық 0,1 м.б.-тен аспайды. Қалған қосылыстарда мұндай ерекшелік тек =СН протоны үшін сақталады, ал Н-4 протонының химиялық ығысуы 0,2-0,3 м.б. аралығында өзгеруі мүмкін (кесте 3). Сонымен қатар, екі ротамердің химиялық ығысуларындағы ең үлкен айырмашылық *E*-изомерінің 4-Н протоны үшін байқалды.

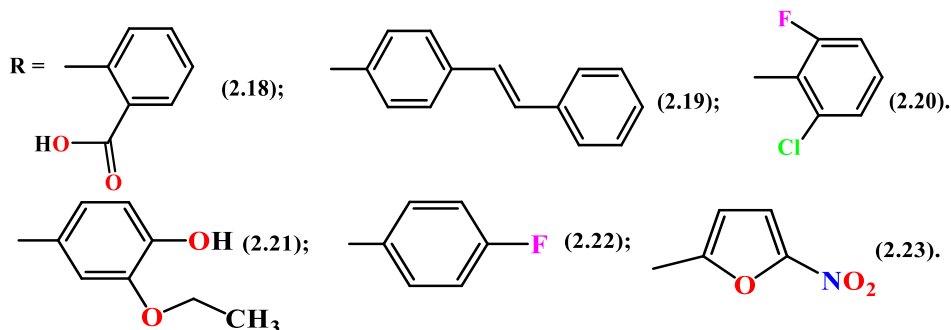
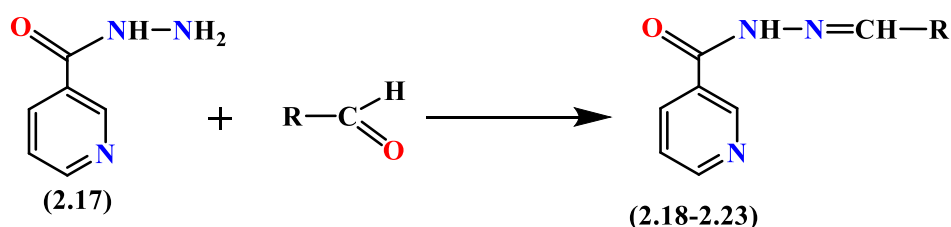
Кесте 3 - ДМСО ерітіндісіндегі Н-4 және =СН протондарының есептелген ¹Н ЯМР химиялық ығысулары

Қос.	δ (Н-4 (<i>Z</i> -I))	δ (Н-4 (<i>Z</i> -II))	δ (Н-4 (<i>E</i> -I))	δ (Н-4 (<i>E</i> -II))	δ (=СН (<i>Z</i> -I))	δ (=СН (<i>Z</i> -II))	δ (=СН (<i>E</i> -I))	δ (=СН (<i>E</i> -II))
(2.7)	8.74	8.73	8.67	8.67	8.84	8.86	10.84	10.81
(2.8)	8.74	8.7	8.78	8.55	8.76	8.73	10.81	10.78
(2.9)	8.96	8.66	8.83	8.52	8.27	8.34	10.89	10.84
(2.10)	8.87	8.88	8.82	8.63	8.93	9.02	10.93	10.98
(2.11)	8.85	8.65	8.78	8.57	8.48	8.93	10.89	10.84
(2.12)	8.83	8.71	8.83	8.6	8.49	8.56	10.87	10.73
(2.13)	8.55	8.61	8.78	8.56	8.49	8.51	10.82	10.85
(2.14)	8.47	8.63	8.73	8.66	8.72	8.69	11.39	11.34
(2.15)	8.84	8.7	8.77	8.57	8.47	8.63	10.82	10.83
(2.16)	8.68	8.69	8.72	8.69	8.6	8.65	10.77	10.78

Бұл жұмыста 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид пен сәйкес альдегидтер негізінде жаңа гидразондар синтезделіп, олардың құрылымы зерттелді. Қайта кристалданғаннан кейін де ¹Н ЯМР спектрлерінде химиялық ығысулары 0,1-0,2 м.б. айырмашылығы бар қайталанатын сигналдар байқалды. Сигналдардың қатынасы шамамен 2:1 болды. Бұл құбылыс гидразондардың ерітіндіде *Z*- және *E*-изомерлер қоспасы түрінде болуымен түсіндіріледі. DFT есептеулері *E*-изомерлердің екі ротамерден тұратынын және олардың қатынасы шамамен 3:2 екенін көрсетті. Алынған нәтижелер тәжірибелік деректермен сәйкес келді.

2.2 Никотин қышқылы негізінде жаңа гидразондардың синтезі

Бұл жұмыста никотин қышқылы гидразиді (2.17) мен хош иісті альдегидтердің конденсация реакциясы жүргізіліп, нәтижесінде гидразондар (2.18-2.23) синтезделді. Реакциялар этанолда 73-75°C температурада 2-3 сағат жүргізілді. Өнімдер 76-97% шығыммен алынды (сызба 2) [88].



Сызба 2 – Никотин қышқылының негізінде жаңа гидразондардың синтезі

Синтезделген никотин қышқылының жаңа гидразондары (2.18)-(2.23) органикалық еріткіштерде оңай ериді және ақ кристалды қосылыстар болып табылады. Бұл қосылыстардың құрылымы ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және НМҚС (^1H - ^{13}C) корреляциялық спектрлерімен расталды. (2.18) қосылысының ^1H ЯМР спектрі 7.46-7.51 м.б. (2H, H³, H¹³), 7.59 т (1H, H¹⁵, $^3J = 7.4$ Гц), 7.86-7.88 м (1H, H¹⁴), 8.05 д (1H, H¹⁶, $^3J = 7.6$ Гц), 8.24 д (1H, H⁴, $^3J = 7.6$ Гц), 9.06 с (1H, H⁶) и 9.18 с (1H, H²) кезінде байқалған бензой және никотин фрагменттерінің хош иісті протондарынан сигналдардың болуымен сипатталады. Қанықпаған Н-11 протондары 8,70 м.б. кезінде синглет ретінде көрінеді. Гидразин протондары Н-9 да 12,18 м.б. кезінде синглет ретінде резонанс жасайды. Карбоксил протондары Н-20 сигналы 5,02 м.б. кезінде кеңейтілген синглет ретінде жазылады, бұл дейтерленген еріткіштің сумен протон алмасуына байланысты.

(2.18) қосылысының ^{13}C ЯМР спектрінде бензой және никотин фрагменттерінің хош иісті көміртегі атомдары 123.99 (C³), 127.27 (C¹⁶), 129.61 (C⁵), 130.22 (C¹³), 130.84 (C¹⁴), 131.32 (C¹⁷), 132.48 (C¹⁵), 134.94 (C¹²), 136.07 (C⁴), 147.96 (C²) и 149.17 (C⁶) м.б. көрінеді. Қанықпаған көміртегі С-11 152.78 м.б. тіркеледі. Карбонил және карбоксил көміртегінің (С-7 және С-18) сигналдары сәйкесінше 162.51 және 168.58 м.б. тіркелді. Қосылыстың екі өлшемді ^1H - ^1H COSY спектрінде (2.19) ароматты метин топтарының протондары арасындағы үш байланыс арқылы тән спин-спиндік өзара әрекеттесулер анықталды: H¹³-H¹⁵ (7.47, 7.60/7.60, 7.47), H¹³-H¹⁴ (7.47, 7.86/7.86, 7.47), H¹⁵-H¹⁶ (7.58, 8.04/8.04, 7.58), H³-H⁴ (7.48, 8.24/8.24, 7.48), H¹³-H¹¹ (7.48, 8.70/8.70, 7.48) және H⁶-H² (9.06, 9.16/9.16, 9.06) м.б. (сур. 4).

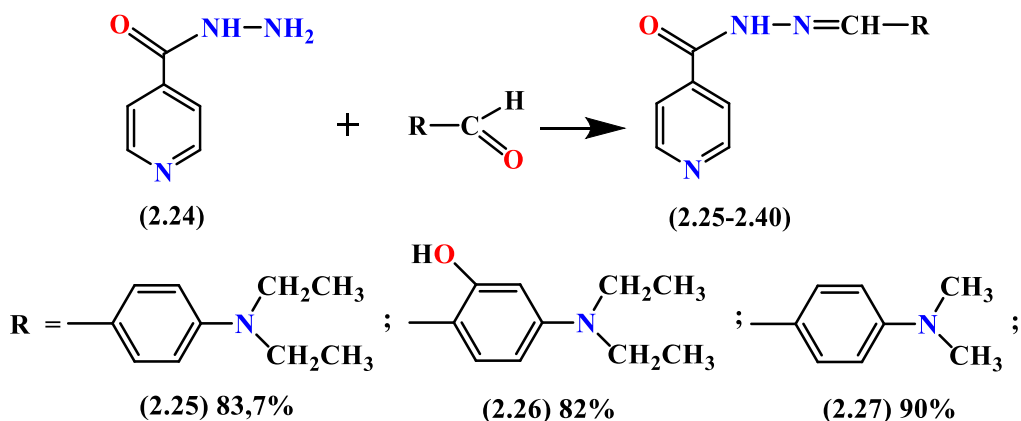


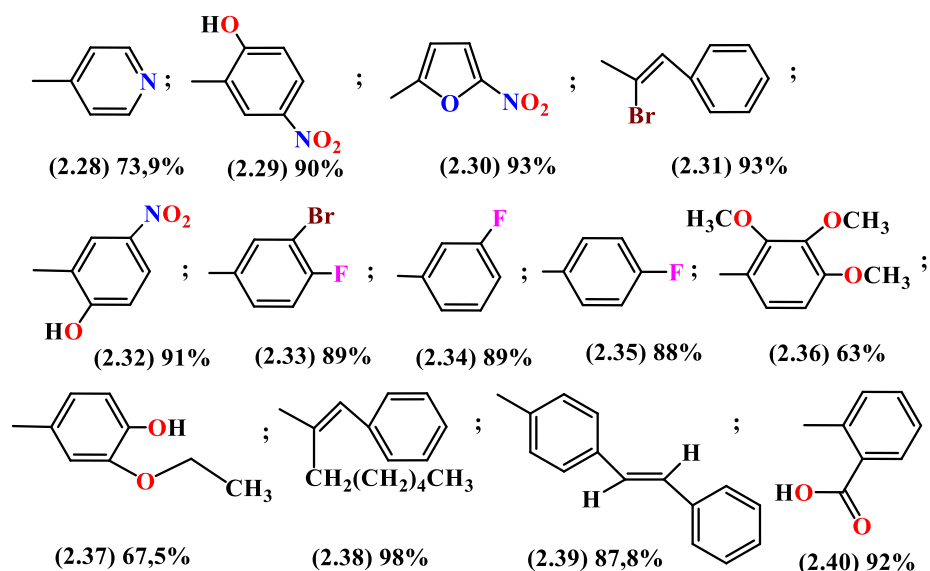
Сурет 4 - (2.18) қосылысының COSY (а) және HMQC (б) спектрлеріндегі корреляция диаграммасы

Протондардың көміртек атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMQC спектроскопиясы арқылы қосылыстардағы келесі жұптар үшін анықталды: $\text{H}^3\text{-C}^3$ (7.48, 124.02), $\text{H}^{13}\text{-C}^{13}$ (7.46, 130.23), $\text{H}^{15}\text{-C}^{15}$ (7.58, 132.51), $\text{H}^{16}\text{-C}^{16}$ (8.04, 127.29), $\text{H}^{14}\text{-C}^{14}$ (7.86, 130.88), $\text{H}^4\text{-C}^4$ (8.22, 136.18), $\text{H}^2\text{-C}^2$ (9.17, 148.08), $\text{H}^{11}\text{-C}^{11}$ (8.69, 152.75) және $\text{H}^6\text{-C}^6$ (9.05, 149.33) м.б. Протондардың көміртек атомдарымен екі немесе одан да көп байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі қосылыста болатын келесі жұптар үшін ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопиясын қолдану арқылы анықталды: $\text{H}^{11}\text{-C}^3$ (8.68, 123.92); $\text{H}^2\text{-C}^4$ (9.18, 135.39), $\text{H}^2\text{-C}^2$ (9.18, 147.92); $\text{H}^{20}\text{-C}^{18}$ (12.16, 162.54) м.б. Осылайша, никотин қышқылының гидразиді және орынбасқан хош иісті альдегидтер негізінде жоғары биологиялық потенциалы бар жаңа гидразондар алынды. Олардың құрылымы ^1H ЯМР спектроскопиясын, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР спектрлерін қолдану арқылы анықталды.

2.3 Изоникотин қышқылы негізінде жаңа гидразондардың синтезі

Біз зерттеп отырған N-арилиден(алкилиден)гидразондары (2.25)-(2.40) изоникотин қышқылы гидразидін әртүрлі хош иісті және қанықпаған альдегидтермен конденсациялау арқылы алынды [89]. Реакциялар гидразид пен альдегидтің эквимолярлық мөлшерін этил спиртіде 60-70°C температурада 3-5 сағат бойы қыздыру арқылы жүргізілді. Мақсатты қосылыстардың (2.25) - (2.40) өнімділігі 63-тен 98%-ға дейін болды (сызба 3).

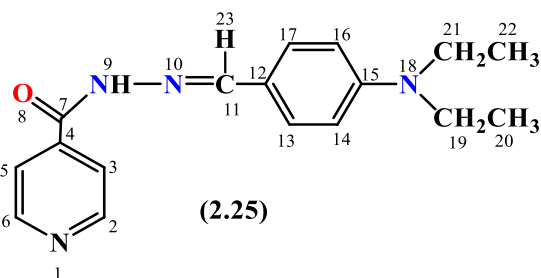




Сызба 3 - Жаңа изоникотин қышқылы гидразондарының синтезі

Қосылыстарының (2.25)-(2.40) құрылымдары ИҚ-, УК-, бірөлшемді ^1H және ^{13}C , екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР спектрлерімен, сондай-ақ, масс-спектр және ЖТСХ талдау әдістерімен расталды (сурет 5-8).

Осы (2.25) қосылысының ИҚ спектрі N-H созылу тербелістеріне сәйкес келетін $3028\text{-}3094\text{ см}^{-1}$ аймағында қарқынды жұтылу жолағын, пиридин сақинасының C-H созылу тербелістеріне сәйкес келетін $3016\text{-}3049\text{ см}^{-1}$ аймағында, $1870\text{-}1955\text{ см}^{-1}$ - пиридин сақинасы, $1642\text{-}1651\text{ см}^{-1}$ - C=O байланыс тербелістері және C=N байланыс тербелістері 1543 см^{-1} аймағында байқалады.



(2.25) қосылысының ^1H ЯМР спектрінде N-диэтил фрагментінің эквивалентті протондары 1.06 м.б. кезінде 3J 6,9 Гц болатын алты протонды триплет ($\text{H}^{20, 22}$) және 3.30-3.35 м.б. кезінде төрт протонды мультиплет ($\text{H}^{19, 21}$) ретінде байқалады. Бензилиден протондары $\text{H}^{14, 16}$ және $\text{H}^{13, 17}$ сәйкесінше екі протонды дублеттермен 3J 10.1 Гц кезінде 6.66 м.б. және 3J 9.6 Гц кезінде 7.48 ppm резонансқа ұшырады. Пиридин сақинасының $\text{H}^{3,5}$ және $\text{H}^{2,6}$ протондары да 7.77 м.б. кезінде күтілетін дублеттермен резонансқа ұшырады. сәйкесінше 3J 6,9 және 2,3 Гц және $3J$ 6, 3J 6,0 және 2,3 Гц жиілікте 8,72 м.б. Қанықпаған бензилиден протондары H^{23} 8,25 м.б. жиілікте синглет ретінде пайда болды. Спектрдің ең төменгі бөлігінде, 11,72 м.б. жиілікте, гидразид протондары H^9 резонанс жасады [90]. (2.25) қосылысының ^{13}C ЯМР спектрінде N-диэтил фрагментінің сигналдары 12,96 (C^{20} ,

²²) және 44,26 (C^{19, 21}) жиіліктерінде байқалады. Бензилиден фрагментінің көміртегі ядролары 111,56 (C^{14, 16}), 120,76 (C¹²), 129,56 (C^{13, 17}), 141,37 (C¹¹) және 150,41 (C¹⁵) жиіліктерінде резонанс жасады. Пиридин сақинасының көміртегілері 122,00 (C^{3,5}), 141,37 (C⁴) және 149,57 (C^{2,6}) температураларында пайда болды. C⁷ карбонил атомынан сигнал 161,48 м.б. жылдамдықпен төмен қарай пайда болды.

(2.25) қосылысының құрылымы екі өлшемді COSY (¹H-¹H) және HMQC (¹H-¹³C) ЯМР спектроскопиясы арқылы да расталды, бұл гомо- және гетеронуклеарлық табиғаттағы спин-спин өзара әрекеттесулерін анықтауға мүмкіндік береді. Молекуладағы байқалған корреляциялар 5-суретте көрсетілген. Осылайша, қосылыстың ¹H-¹H COSY спектрінде спин-спин корреляциялары N-диэтил фрагментіндегі H^{20,22}-H^{19,21} (1,03; 3,33 және 3,32; 1,05), бензилиден өзегіндегі H^{14,16}-H^{13,17} (6,65; 7,48 және 7,48; 6,66) және координаталары 7.76; 8.72 және 8.71; 7.77 болатын көлденең шыңдары бар пиридин сақинасындағы H^{3,5}-H^{2,6} көршілес алифатты протондардың үш байланысы арқылы байқалады. Протондар мен көміртегі атомдары арасындағы бір байланыс арқылы жүретін гетероядролық корреляциялар ¹H-¹³C HMQC спектроскопиясы әдісімен анықталды. Бұл байланыстар H^{20,22}-C^{20,22} (1,03; 12,93), H^{14,16}-C^{14,16} (6,63; 111,53), H^{13,17}-C^{13,17} (7,45, 129,54), H^{3,5}-C^{3,5} (7,76; 121,92) және H^{2,6}-C^{2,6} (8,70; 150,73) сигналдары бойынша расталды.



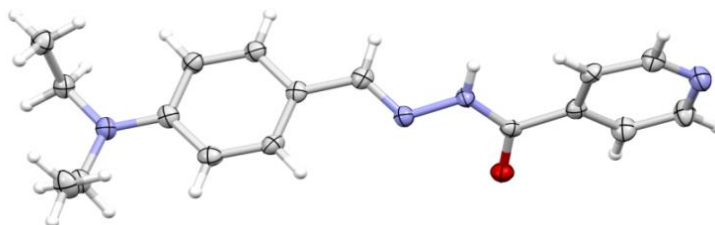
Сурет 5 - (2.25) қосылысының COSY (¹H-¹H) (а) және HMQC (¹H-¹³C) (б) корреляциялық диаграммасы

Синтезделген қосылыстардың (2.25), 2.26), (2.28-2.40) құрылымдары ¹H және ¹³C ЯМР спектроскопиясы арқылы расталды. Спектрлік деректер тәжірибелік бөлімде берілген.

2.25 қосылысының құрылымы қосымша рентгенқұрылымдық талдау арқылы дәлелденді (сурет 6). Өлшеулер 100К температурада Agilent Supernova дифрактометрінде жүргізілді. Алынған мәліметтер CrysAlisPro бағдарламасының көмегімен өңделді [91].

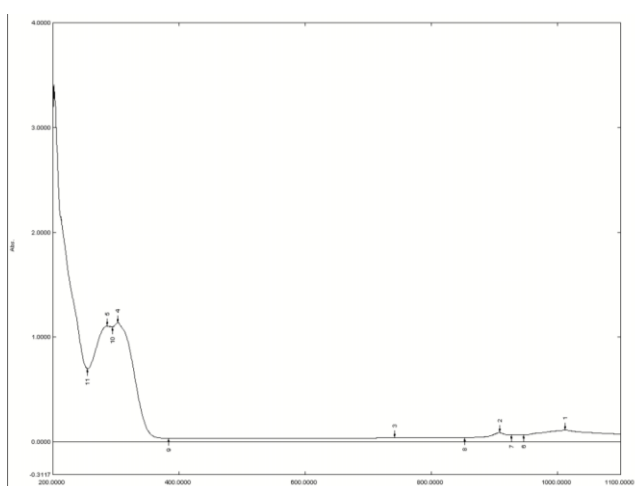
(2.25) қосылысының кристалдық құрылымы ShelXL бағдарламасының тікелей әдісімен анықталды. Құрылым параметрлері F² бойынша ең кіші квадраттар әдісі арқылы ShelXS бағдарламасында нақтыланды [92]. Сутегінен басқа барлық атомдар анизотропты модельде өңделді. Сутегі атомдары изотропты түрде есепке алынып, олардың температуралық коэффициенттері бастапқы атомдар үшін 1,2×U(экв), ал метил топтары үшін 1,5×U(экв) мәндеріне тең етіп қабылданды [91-92].

Рентгенқұрылымдық зерттеу нәтижесінде (2.25) қосылысындағы байланыс ұзындықтары мен валенттік бұрыштарының қалыпты мәндерге жақын екені анықталды. Қосылыс моноклинді сингонияда, Іа кеңістіктік тобында кристалданады. Кристаллографиялық параметрлері мен құрылымды нақтылау көрсеткіштері қосылыстың құрылымы дұрыс анықталғанын дәлелдейді. Молекуланың жалпы көрінісі 6-суретте көрсетілген.



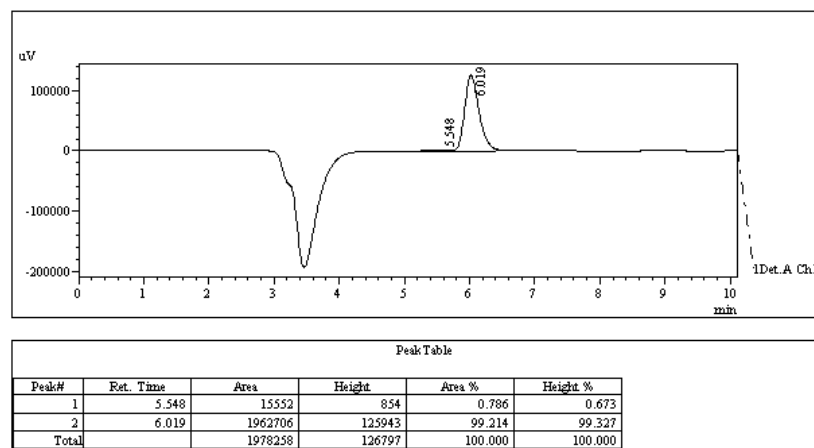
Сурет 6 - (2.25) қосылысының молекулалық құрылымы

2-((2-изоникотиноилгидразо)метил)бензой қышқылының (2.40) УК-спектрі 230-320 нм аймағында қарқынды жұтылу жолақтарының болуымен сипатталады. Бұл молекуланың ароматикалық және азотетиндік жүйесіндегі $\pi \rightarrow \pi^*$ және $n \rightarrow \pi^*$ электрондық ауысуларымен түсіндіріледі. Спектрдің қысқа толқынды аймағында (шамамен 220-240 нм) бензол және пиридин сақиналарына тән $\pi \rightarrow \pi^*$ ауысуларына байланысты қарқынды жұтылу жолағы байқалады. 280-320 нм аймағында азотетин тобының ($-\text{CH}=\text{N}-$) және гидразидтік жүйенің карбонил фрагментінің $n \rightarrow \pi^*$ ауысуларына сәйкес келетін әлсіздеу, кең жұтылу жолағы тіркеледі. Ұзын толқынды аймақтағы жұтылу максимумдарының болуы ароматикалық сақиналар, азотетиндік байланыс және карбонил тобы арасындағы кеңейген конъюгация жүйесінің бар екенін көрсетеді (сурет 7).



Сурет 7 - (2.40) қосылысының ультракүлгін спектрі

Сонымен қатар, 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (2.40) тазалығы масс-детекторымен жабдықталған ЖТСХ әдісімен жүргізілді. Сапа спецификациясына сай синтез арқылы алынған үш серия ұзақ мерзімді, нақты уақыт режимінде $22 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада және $60 \pm 5\%$ салыстырмалы ылғалдылық жағдайында зерттелді (сурет 8).



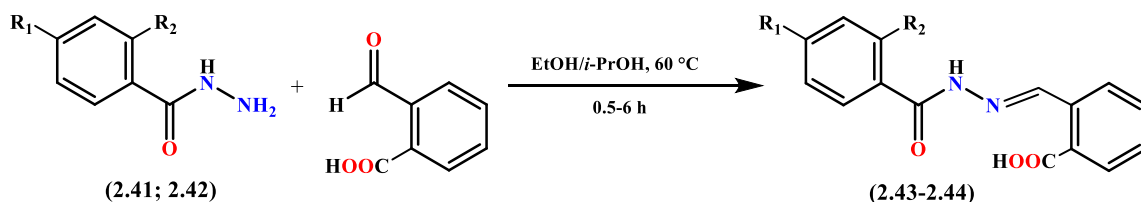
Сурет 8 - (2.40) қосылысының ЖТСХ талдауы нәтижесінде алынған хроматограммасы

Осылайша, өте перспективалы изоникотин қышқылы гидразондары синтезделді, олардың құрылымы ИҚ-, УК-, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопияларының деректерімен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектрлерімен, ал тазалығы - ЖТСХ әдісімен расталды.

2.4 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары негізінде жаңа гидразондардың синтезі

2- және 4-гидроксибензой қышқылдарын модификациялаудың қол жетімді синтетикалық тәсілдерінің бірі сонымен қатар туберкулезге қарсы, ауырсынуды басатын, спазмолитикалық және ісікке қарсы белсенділікті қоса алғанда, көптеген фармакологиялық қасиеттері бар гидразондарды алу болып табылады [93-98]. Ғылым жетекшілеріміздің бірі, Нуркенов О.А. және әріптестері бұрын 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері негізінде ароматты және қанықпаған альдегидтермен бірнеше гидразон қосылыстарын синтездеді. Олардың қатарында оптикалық белсенді туындылар да болды. Алынған қосылыстар жоғары антибактериалдық және антиоксиданттық белсенділік көрсеткен [99, 100].

Бұл бөлімде, осы зерттеулерді жалғастыра отырып, біз 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтерінің жаңа гидразондардың (2.43)-(2.44) синтездедік [101].



$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$ (2.43), yield - 85%

$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$ (2.44), yield - 91%

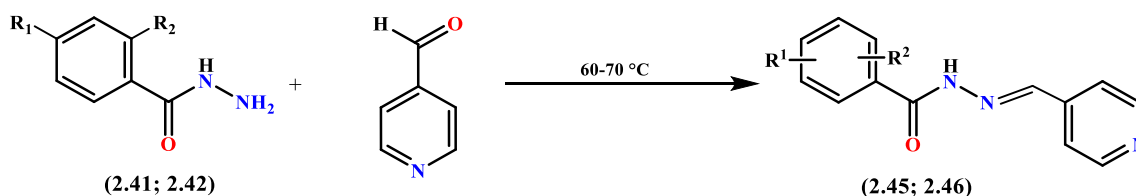
Сызба 4 – 2 - және 4-гидроксibenзой қышқылдарына негізделге гидразондардың синтезі

Жаңа гидразондар (2.43) және (2.44) 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерін 2-карбоксібeнзальдегидпен бір сатылы конденсациялау арқылы жоғары шығыммен сәтті синтезделді [101].

Конденсацияны альдегид пен сәйкес гидразидтердің эквимольдік мөлшерін этанолдық ортада 60-70°C температурада 3-5 сағат бойы қыздыру арқылы жүргізді. Реакция өнімдері (2.43)-(2.44) жақсы кристалданатын ақ түсті заттар болып табылады, көптеген органикалық еріткіштерде ериді, қосылыстардың шығымы 85-91% құрайды.

Жаңа қосылыстардың (2.43)-(2.44) құрылымы ИҚ-, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопия деректерімен, сондай-ақ COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) екіөлшемді спектрлердің мәліметтерімен расталды. ИҚ спектрлерінде N-арилиденгидразондардың (2.43)-(2.44) NH_2 тобына сәйкес сіңіру жолақтары байқалмайды. N-H тобының созылмалы тербелістеріне сәйкес жолақтар 3285–3355 cm^{-1} , гидразондардың C=O тобы 1675–1690 cm^{-1} , ал 1600–1440 cm^{-1} аралығындағы сипаттамалық жолақтар ароматикалық сақинадағы созылмалы тербелістерге жатады.

Содан кейін біз 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының ацилгидразондарын 4-пиридинкарбальдегидпен эквимольдік мөлшерде 60-70°C температурада 30 минут бойы әрекеттестірдік. Реакция өнімдері (2.45), (2.46) жоғары шығыммен (89 және 91%), синтезделді [101].

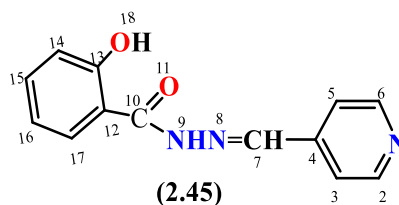


$R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$ (2.45), yield - 91%

$R_1 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$ (2.46), yield - 85%

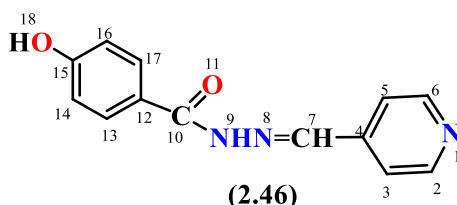
Сызба 5 - 2 - және 4-гидроксibenзой қышқылдарына негізделген ацил гидразондарының синтезі

(2.45) қосылысының ^1H ЯМР спектрінде спектрдің әлсіз өрістегі бөлігінде 6,91–6,97 м.б. аралығында арильдік радикалдың Н-14 және Н-16 протондарының дублет және триплет сигналдарының қабаттасуы байқалады. 7,41 м.б. орталығы бар триплет пара-протон Н-15-ке сәйкес келеді. Орто- орналасқан Н-17 протонды дублет ретінде 7,84–7,85 м.б. резонанс береді. 7,63–7,64 және 8,62–8,63 м.б. аралығында пиридиндік жүйенің эквивалентті протондары Н-3 және Н-5, Н-2 және Н-6 дублет сигналдарының қабаттасуы байқалады. 8,42 м.б. синглет sp^2 -гибридтелген С-7 атомының протонына сәйкес келеді. 11,96 м.б. аймақта амин және гидроксид топтарының протондары төмен интенсивті синглеттер ретінде резонанс береді.



(2.45) қосылысы - 2-гидрокси-N-(пиридин-4-ил-метилен)бензогидрази- дінің ^{13}C ЯМР спектрінде арильдік радикалдың метиндік атомдары (С-14, С-16, С-17, С-15) және пиридиндік циклдің атомдары (С-3,5 және С-2,6) үшін сәйкесінше 117,77; 119,61; 129,46; 134,47; 121,59 және 150,81 м.б. химиялық ығысу сигналдары байқалады. Аталған фрагменттердің төрттік атомдары С-4, С-12 және С-13 141,89; 116,83 және 159,17 м.б. резонанс береді. Карбонилді С-10 және sp^2 -гибридтелген С-7 атомдары үшін 165,34 және 146,63 м.б. аймақтары тән.

Гидразон (2.46)-ның ^1H ЯМР спектрін зерттеу протондардың жеті топ сигналын көрсетті, олардың кейбірі симметриялы орналасқан циклдік жүйелерге тиесілі. Арильдік радикалдың эквивалентті протондары Н-14,16 және Н-13,17 дублеттері 6,83–6,85 және 7,78–7,80 м.б. аралығында байқалады. Пиридиндік жүйенің Н-3,5 және Н-2,6 протондарының дублет сигналдары 7,59–7,61 және 8,59–8,61 м.б. аралығында қабаттасады. Төмен интенсивті синглеттер 8,37; 10,12 және 11,83 м.б. аралығында sp^2 -гибридтелген С-7 протоны (Н-7), амин тобының протоны (Н-9) және гидроксид тобының протоны (Н-18) ретінде көрінеді.



Қосылыс спектрлерін түсіндіру (2.46) зерттелетін қосылыстың көміртегі спектрінде 115,62 (С-14, С-16), 130,48 (С-13, С-17), 121,41(С-3, С-5) және 150,75 м.б. (С-2, С-6), оны арил-радикалды көміртек атомдарымен және

пиридин сақинасымен байланыстыруға болады. Көрсетілген фрагменттердің төрттік атомдары C-4, C-12 және C-15 сәйкесінше 142,26, 124,07 және 161,45 м.б. резонанс тудырады. Sp^2 -будандастырылған C-7 үшін 144,83 м.б. аймағында көрініс тән. Гомо-және гетеронуклеарлы сипаттағы спин-спиндік өзара әрекеттесулерді орнатуға мүмкіндік беретін COSY (1H - 1H) және HMQC (1H – ^{13}C) форматтарындағы гидразондардың (2.45) және (2.46) екі өлшемді спектрлерін егжей-тегжейлі декодтау нәтижелері төмендегі 9 және 10 суреттерде келтірілген.



Сурет 9 – (2.45) қосылысының COSY (1H - 1H) (а) және HMQC (б) корреляциясы

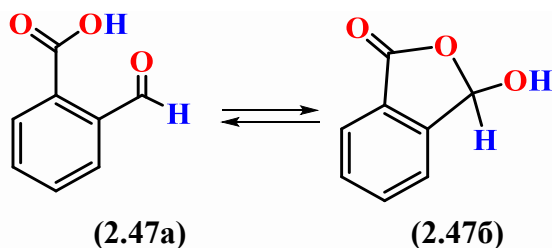


10 сурет – (2.46) қосылысының COSY (1H - 1H) (а) және HMQC (б) корреляциясы

Осылайша, альдегидтердің 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтерімен конденсациясы жұмсақ жағдайда және жақсы өнімділікпен біз 2- және 4 - гидроксibenзой қышқылдарының туындыларының жаңа N-ацил гидразондарының синтездерін жүзеге асырдық.

2.5 Пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразондарының гетероциклизациясы

Изоиндолин фрагментін алуда маңызды бастапқы қосылыстардың бірі - 2-формилбензой қышқылы (2.47). Қатты күйінде ол көбіне циклдік формада болады, ал ерітіндіде ашық тізбекті (2.47а) және циклдік 3-гидроксифталид (2.47б) түрлері арасында тепе-теңдікте кездеседі.

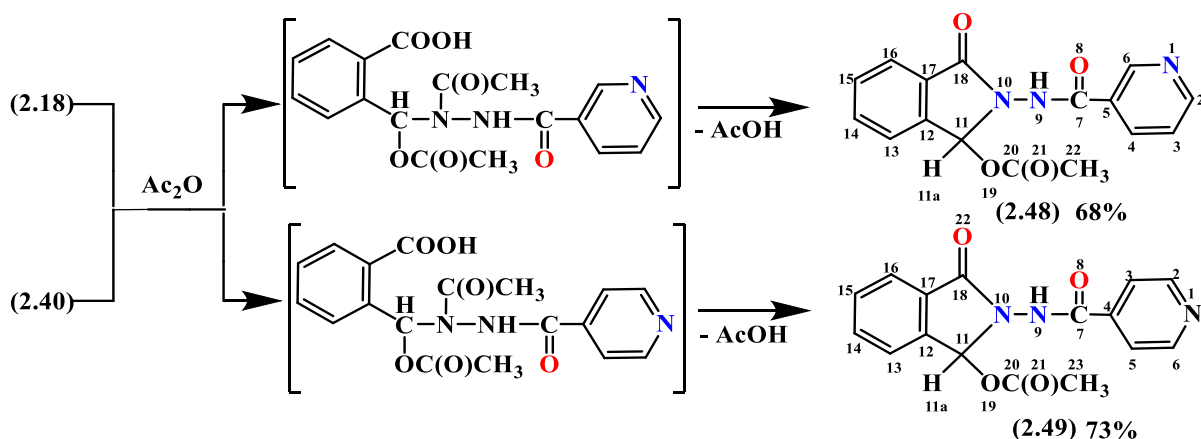


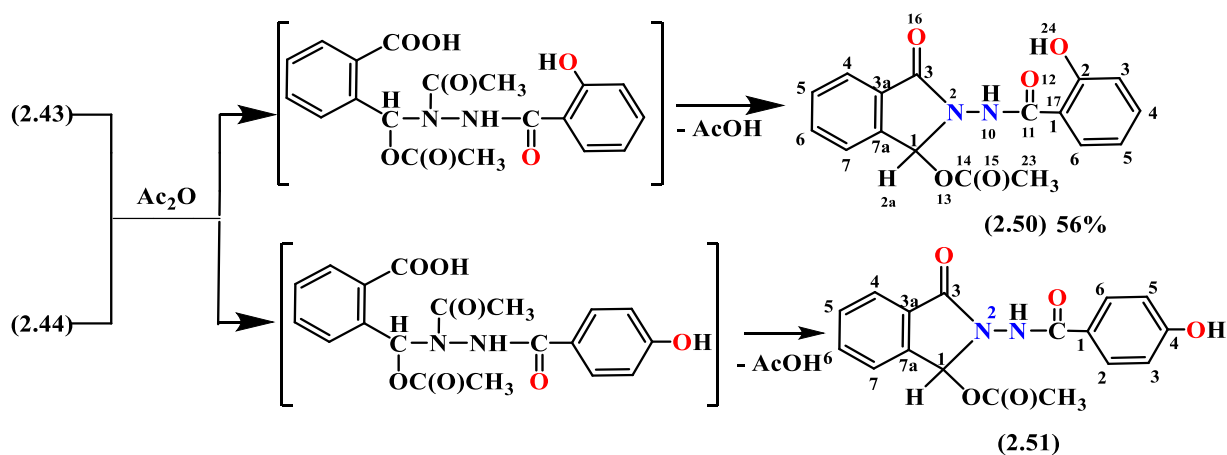
Соңғы жылдары бұл қосылысқа қызығушылық оның жоғары реактивтілігімен және одан алынатын туындылардың көптүрлілігімен байланысты артып отыр. Бұл туындылардың бірқатары айқын биологиялық белсенділік көрсетеді [102]. Фталид құрылымы әртүрлі биологиялық белсенді заттардың құрамында кездеседі, соның ішінде микробқа қарсы препараттарда, фунгицидтерде (тетрахлорфталид) және табиғи майларда (бутилфталид) бар [103, 104]. Осыған байланысты 2-формилбензой қышқылы негізіндегі жаңа химиялық түрлендірулерді зерттеу органикалық химияда өзекті бағыт болып қала береді.

2-формилбензой қышқылы фталидтің гидроксилді туындысы ретінде қарастырылады және оның екі электрофильді орталығы бар (C1 және C3). Дегенмен, нуклеофильді қосылу көбінесе C3 атомы арқылы жүреді. Таутомерлік формада (2.47) ол алғашқы ароматты аминдермен әрекеттескенде циклдік құрылым сақталып, аминофталидтер түзіледі [105]. Осындай циклдік аминофталид құрылымы 2-аминотиофен туындылары түзілуінде де байқалады [105].

Жұмыста [106] сипатталғандай, 2-аминопирролдардың 2-формилбензой қышқылымен әрекеттесуі Шифф негіздерін береді. Олар 2-формилбензой қышқылының ашылған таутомерлік формасының туындылары болып табылады (2.47а). Әдебиеттерде сондай-ақ 2-формилбензой қышқылы мен *n*-фенилендиамин туындылары негізінде Шифф негіздерін алу туралы деректер бар [107]. Аталған қышқылдың антранил қышқылы гидразидімен әрекеттесуі сәйкес гидразонның ашылған таутомерлік форманың туындысының түзілуімен сипатталады (2.47а) [107].

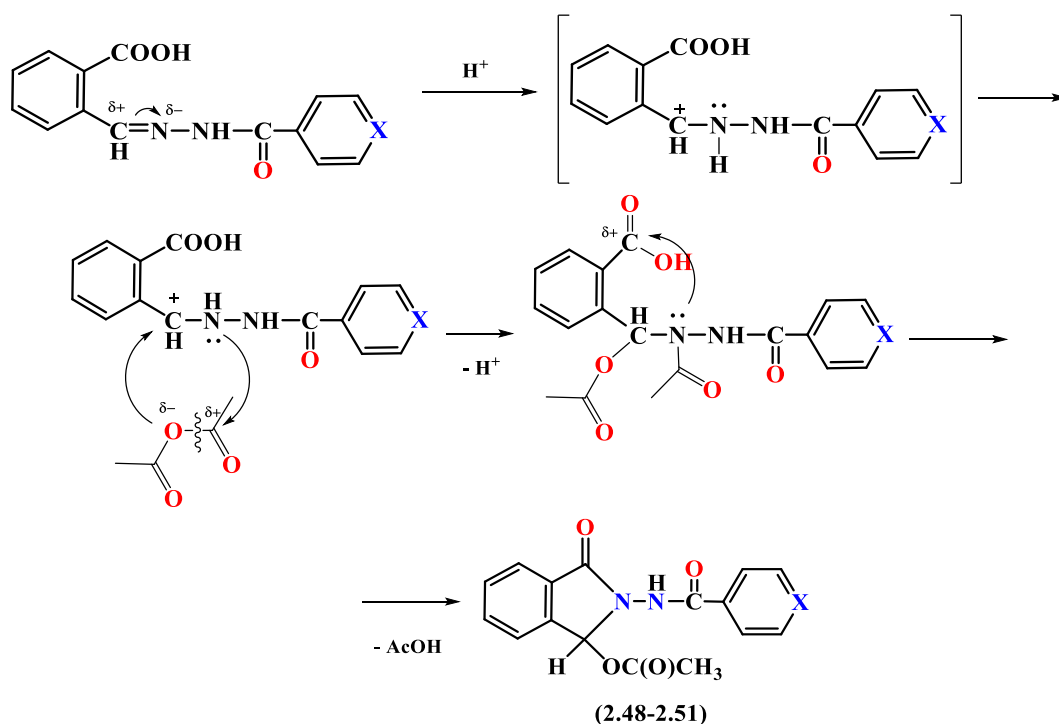
Авторлар [108] 3-формилизоникотин қышқылының алицикликалық екінші дәрежелі аминдермен реакциясын сипаттаған, нәтижесінде биоактивті 3-диалкиламино-4-галогенфуро[3,4-с]пиридин-1(3H)-ондар алынған, шығымы 71-84% болған. Біз де авторлардың [108] әдістемелік тәсілін пайдаланып, гидразондардың (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) ацилдену реакцияларын сірке қышқылы ангидридiмен зерттедік. Осы реакцияларды зерттеу нәтижесінде жаңа 2-(никотинамидо) (2.48), 2-(изоникотинамидо) (2.49), 2-(2-гидроксибензамидо) (2.50) және 4-(2-гидроксибензамидо)-3-оксоизоиндолин-1-ил ацетаттар (2.51) алынған:





Сызба 6 – Никотин, изоникотин, 2 - және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерін сірке ангидридiмен ацилдеу

Сондай-ақ, жаңадан тазартылған ангидридпен реакциялар айтарлықтай нашар және төменгі өнімділікпен жүретiнi анықталды. Реакция жағдайларын егжей-тегжейлі зерттей отырып, бiз бұл реакциялар реакция қоспасында сірке қышқылының белгiлi бiр мөлшерi болған кезде ғана бiркелкi жүретiнi атап өттiк [109]. Зерттелетiн реакция механизми $\text{C}=\text{N}$ азометиндік байланыс арқылы электрофильді қосылу (протондау) сатысы арқылы $\text{C}-\text{O}$ -байланысының үзiлуi және нуклеофильді амин тобының түзілген ацетил-катионымен ацилдену арқылы сірке ангидридінің оттегі атомының нуклеофильді орталығы арқылы әрекеттесетiн карбокатион [107,108] түзедi. Карбоксил электрофильді орталығы арқылы амид азотының одан әрi молекулаiшiлiк шабуылы жаңа фталиимидiндердiң пайда болуына әкеледi (2.48)-(2.51).



Синтезделген фталиимидиндердің (2.48)-(2.51) құрылымы ИҚ, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясының деректерімен, сондай-ақ COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) екіөлшемді спектр деректерімен расталды. Фталиимидин (2.51) гигроскопиялық қосылыс болғандықтан, оның ЯМР спектрін алу мүмкін болмады.

2-(Изоникотинамидо)гидразон (2.49) ^1H ЯМР спектрі ацетильді фрагменттің H23,23,23 протондары үшін 2,11 м.б. үш протондық синглетті сигналмен сипатталады. Қанықпаған протон H11 7,06 м.б.-де $^3\text{J}=2,0$ Гц дуплеті ретінде көрінеді. Пиридиндік протондар H3,5 және ароматикалық протондар H13-16 7,62-7,83 м.б. мультиплетпен байқалады. Пиридиндік протондар H2,6 8,77 м.б.-де $^2\text{J}=4,4$ Гц екіпротондық дуплет ретінде тіркеледі. Гидразидтік протон H9 11,31 м.б.-де синглет ретінде резонанс береді.

Заттың ^{13}C ЯМР спектрінде ацетаттық атомдар C23 және C20 21,33 және 170,94 м.б. аралығында көрінеді. Ароматикалық көміртек атомдары C16, C15, C17, C14 және C13 тиісінше 124,13; 125,13; 129,59; 131,30 және 134,36 м.б. Пиридиндік көміртек атомдары C3,5-121,94; C4-139,18 және C2,6-151,17 м.б. Карбонильдік атомдар C7 және C18-165,14 және 166,08 м.б.

^1H - ^1H COSY спектрінде пиридиндік метин-протондар арасындағы үш байланыс арқылы спин-спиндік корреляциялар H3,5-H2,6 (7,72; 8,77 және 8,77; 7,72 м.б.) байқалады (сурет 11). Ал оның ^1H - ^{13}C HMQC спектрінде бір байланыс арқылы гетероядерлік корреляциялар мына жұптарда тіркелді: H²³-C²³ (2.08, 21.04), H¹³-C¹³ (7.73, 134.53), H¹⁴-C¹⁴ (7.65, 131.39), H¹⁶-C¹⁶ (7.81, 124.25), H¹¹-C¹¹ (7.04, 80.11), H^{3,5}-C^{3,5} (7.74, 122.16) және H^{2,6}-C^{2,6} (8.76, 151.32) м.б.



Сурет 11 - (2.49) қосылысының COSY (а) және HMQC (б) спектрлеріндегі корреляция схемасы

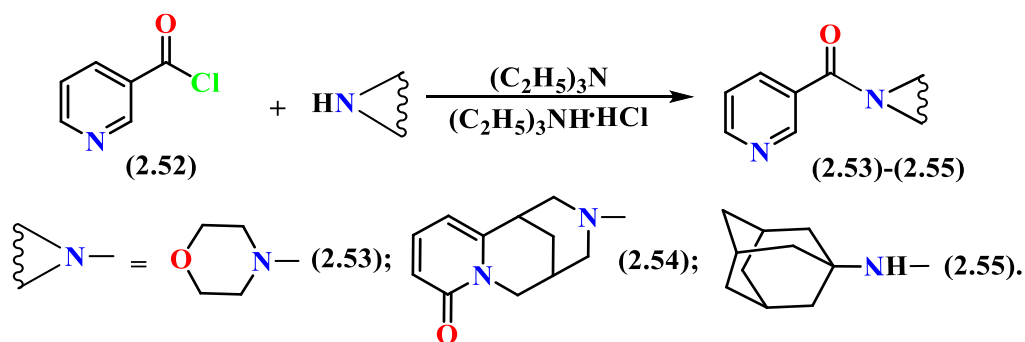
Осылайша, 2-формилбензой қышқылы никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксibenзой қышқылдарының гидразидтерімен әрекеттескенде жаңа гидразондар және олардың гетероциклді туындылары түзіледі. Бұл қосылыстар жақсы шығыммен (56-73%) алынды.

2.6 Никотин қышқылының жаңа амидтерінің синтезі және құрылымы

Жаңа биологиялық белсенді қосылыстарды іздеуде пиридинкарбон қышқылының алмастырылған амидтері перспективалы топтардың бірі болып саналады [84-85, 110]. Бұл бағытта никотин қышқылының амидтері негізінде клиникалық тәжірибеде қолданылатын бірқатар дәрілік заттар синтезделген [90,

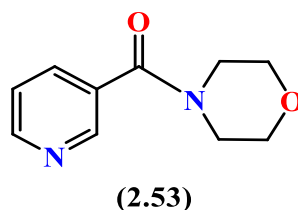
91]. Солардың ішінде никотин қышқылының диэтиламиді қазіргі медицинада жүрек-қан тамыр жүйесіне әсер ететін препарат ретінде қолданылады [84, 90, 91]. Бұл зерттеулердің жалғасы ретінде циклдік аминдермен (морфолин, цитизин және 1-аминоадамантан) никотин қышқылы хлорангидридін аминдену реакциялары қарастырылды. Цитизин - медицинада тыныс алу жүйесін және жүрек-қан тамырлары қызметін ынталандыратын табиғи алкалоид ретінде қолданылады [92]. Адамантан, өз кезегінде, диамантан, триамантан және басқа полиэдрлік құрылымдарды қамтитын алмас тәрізді құрылымның көмірсутек-терінің гомологиялық қатарының негізгі өкілі болып табылады. Адамантан химиясына сүйене отырып, соңғы онжылдықтарда органикалық полиэдран химиясы деп аталатын органикалық химияның жаңа бағыты қалыптасты [111].

Никотин қышқылының жаңа амидтерінің синтезі (2.53)-(2.55) реакция қоспасын қыздыру және араластыру кезінде этанол ортасындағы никотин қышқылы хлорангидридін (2.52) бастапқы және қайталама аминдермен өзара әрекеттесуімен жүзеге асырылды. Мақсатты өнімдердің шығымы (2.53)-(2.55) 89,3-93% құрады (7 сызба) [111].



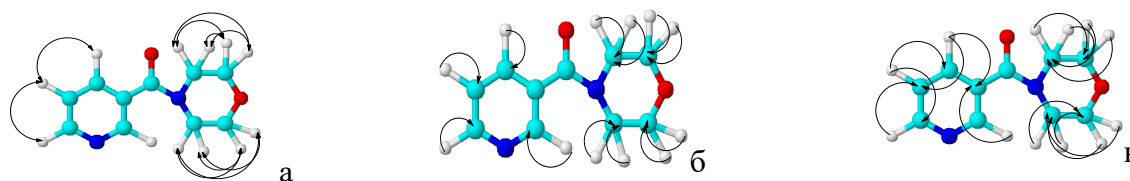
Сызба 7 – Никотин қышқылы амидтерінің синтезі

Синтезделген қосылыстардың (2.53)-(2.55) құрылымы ИҚ, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясының деректерімен, сондай-ақ COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) екіөлшемді спектр деректерімен расталды. Мысалы, қосылыс (2.45)-тің ^1H ЯМР спектрі морфолиндік цикл протондарының ($\text{H}^{2\text{ax}}$, 6ax , 2eq , 6eq , 3ax , 5ax , 3eq , 5eq) 3,35-3,78 м.б. аралығындағы сегіз протондық мультиплеттік сигналымен сипатталады. Пиридиндік протондар 7,21-7,24 м.б. ($\text{H}13$) және 8,27-8,28 м.б. ($\text{H}14$) аралығындағы бір протондық мультиплеттер мен 8,55 м.б. ($\text{H}12,10$) екі протондық синглет арқылы көрінеді.



Қосылыс (2.53)-тің ^{13}C ЯМР спектрінде морфолиндік цикл көміртек атомдарының сигналдары 42,67 (C5), 47,78 (C3), 64,53 (C2) және 66,75 (C6) м.б. аралығында байқалды. Пиридиндік фрагмент көміртектері 123,59 (C13), 131,20 (C9), 135,18 (C14), 147,90 (C10) және 150,88 (C12) м.б. аралығында тіркелді. Карбонил көміртек атомы C7 167,74 м.б. аралығында көрінді.

Қосылыс (2.53)-тің құрылымы сонымен қатар COSY ($^1\text{H}-^1\text{H}$), HMQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) және HMBC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) екіөлшемді ЯМР спектроскопия әдістерімен расталды, бұл гомо- және гетероядерлік спин-спин өзара әрекеттестіктерін анықтауға мүмкіндік береді. Қосылыста байқалған COSY ($^1\text{H}-^1\text{H}$) және HMQC ($^1\text{H}-^{13}\text{C}$) корреляциялар 12-суретте көрсетілген.



Сурет 12 - (2.53) қосылысының COSY (а), HMQC (б) және HMBC (в) спектрлеріндегі корреляция схемасы

(2.53) қосылысының $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY спектрлерінде көршілес метин-метин топтарының протондары арқылы үш байланыс арқылы спин-спин корреляциялары байқалды: H13-H14 (7,26; 7,68 және 7,68; 7,26) және H13-H12 (7,26; 8,53 және 8,53; 7,26) м.б. Протондардың көміртек атомдарымен бір байланыс арқылы гетероядерлік өзара әрекеттестіктері $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC спектроскопиясы арқылы анықталды, және қосылыста келесі жұптар тіркелді: $\text{H}^{13}-\text{C}^{13}$ (7.24, 123.79), $\text{H}^{14}-\text{C}^{14}$ (7.64, 135.31), $\text{H}^{12}-\text{C}^{12}$ (8.54, 151.10), $\text{H}^{10}-\text{C}^{10}$ (8.53, 147.75) м.б.

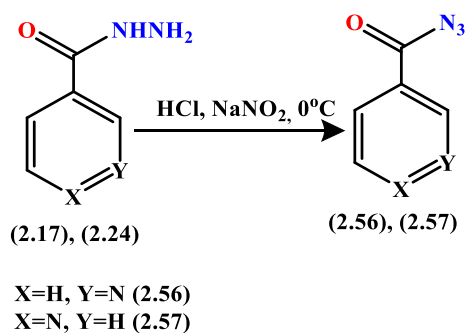
Екі немесе одан да көп байланыстар арқылы протондардың көміртек атомдарымен гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі қосылыстағы келесі жұптар үшін $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC спектроскопиясы арқылы орнатылды: $\text{H}^{3,5}-\text{C}^{2,6}$ (3.77, 64.46); $\text{H}^{13}-\text{C}^9$ (7.25, 131.25), $\text{H}^{13}-\text{C}^{12}$ (7.25, 150.79); $\text{H}^{14}-\text{C}^{10}$ (7.65, 147.94), $\text{H}^{14}-\text{C}^{12}$ (7.65, 150.96), $\text{H}^{14}-\text{C}^7$ (7.65, 168.08); $\text{H}^{10}-\text{C}^{13}$ (8.55, 123.61), $\text{H}^{10}-\text{C}^9$ (8.55, 131.25), $\text{H}^{10}-\text{C}^{14}$ (8.55, 135.51), $\text{H}^{10}-\text{C}^{12}$ (8.55, 150.96), $\text{H}^{10}-\text{C}^7$ (8.55, 168.02) м.б.

Осылайша, никотин қышқылы хлорангидридінің бастапқы және қайталама аминдермен өзара әрекеттесуі жоғары өнімділігі бар биологиялық перспективалы жаңа никотин қышқылы амидтерінің синтезін жүзеге асырады.

2.7 Пиридинкарбон қышқылы азидінің синтезі және модификациясы

Органикалық азидтер – химияда жиі қолданылатын маңызды аралық қосылыстар. Олар жоғары реактивтілігімен ерекшеленеді және органикалық синтезде аралық зат ретінде кең пайдаланылады [112]. Біздің жұмыста никотин қышқылының (2.56) және изоникотин қышқылының (2.57) азидтері алынды. Ол үшін сәйкес гидразидтерге натрий нитритінің сулы ерітіндісі тұз қышқылы мен су қоспасында қосылып, реакция 0°C температураға дейін салқындату жағдайында жүргізілді [113]. Нәтижесінде пиридинкарбон қышқылының

азидтері (2.56) және (2.57) ақ ұнтақ тәрізді заттар ретінде бөлінді. Реакциялар мақсатты өнімдердің жоғары өнімділігімен жүрді 99% және 85%.

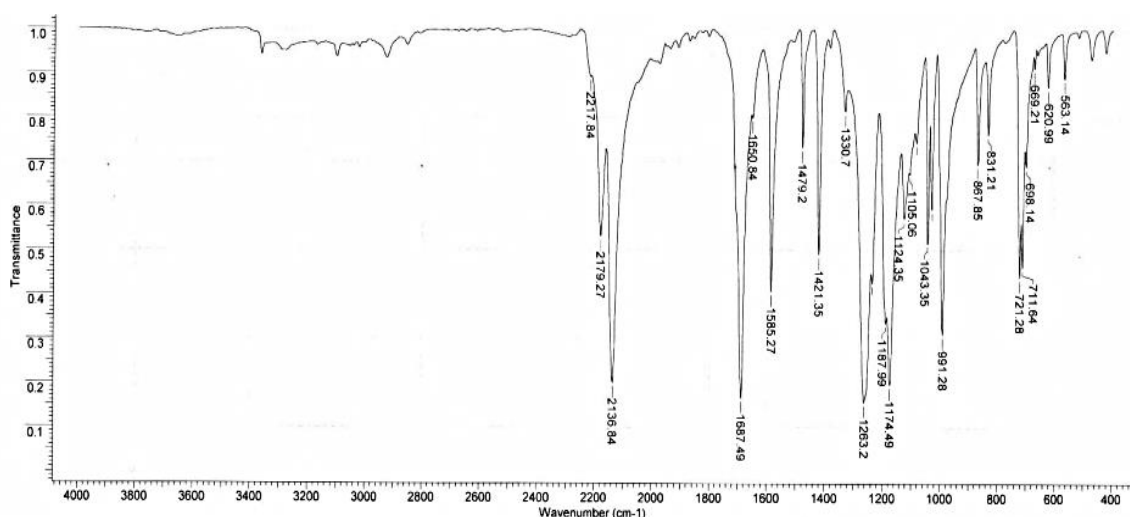


Сызба 8 – Никотин және изоникотин қышқылдарының азидтерін алу

Синтезделген қосылыстардың (2.56) және (2.57) құрылымы ИҚ-, ЯМР ^1H - және ^{13}C спектроскопия әдістері арқылы расталды.

Синтезделген қосылыстардың (2.56) және (2.57) ИҚ спектрлерінде азидтік және амидтік топтардың сіңіру жолақтары байқалады (сурет 13). Мысалы, (2.56) қосылысында азид фрагментіндегі $\text{N}=\text{N}$ тобына тән 2136 және 1263cm^{-1} аймағында сіңіру жолақтары, ал амидтік топ $\text{C}(\text{O})\text{NH}$ 1687cm^{-1} аймағында көрінеді.

Никотин қышқылының азидінің (2.56) ^1H ЯМР спектрінде пиридин протондары Н-3, Н-4 және Н-2 7.38 - 7.42 , 8.25 - 8.28 және 8.80 - 8.81 м.б. аралығында бір протондық мультиплеттер ретінде көрінді. Пиридин протоны Н-6 8.19 м.б. бір протондық синглет ретінде тіркелді. (2.56) қосылысының ^{13}C ЯМР спектрінде пиридин фрагментінің көміртек атомдары 123.45 (С-3), 126.48 (С-5), 136.63 (С-4), 150.58 (С-6) және 154.53 (С-2) м.б. аралығында көрінді. Карбонилдік топ С-7 көміртегі 171.17 м.б. аймағында байқалды.



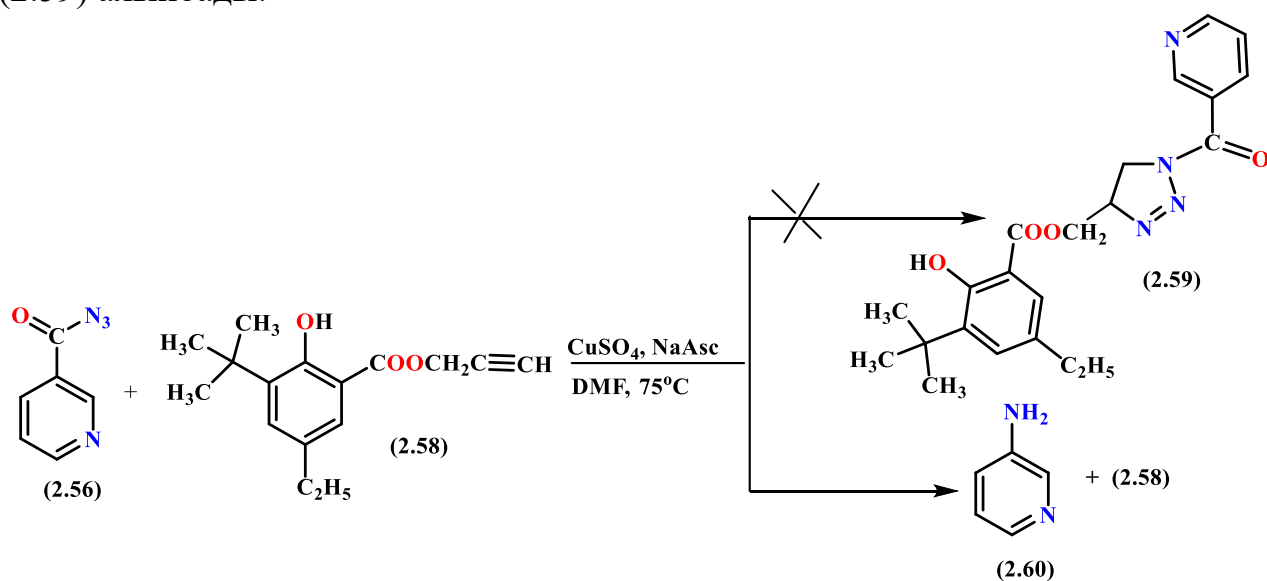
Сурет 13 - Никотин қышқылы азидінің ИҚ спектрі (2.56)

(2.57) қосылысының ^1H ЯМР спектрінде пиридин протондары Н-3,5 және Н-2,6 тиісінше 7.80-7.81 және 8.79-8.80 м.б. аралығында екі протондық мультиплеттер ретінде көрінді. (2.57) қосылысының ^{13}C ЯМР спектрінде пиридин фрагментінің көміртек атомдары 122.10 (С-3,5), 137.36 (С-4) және 150.84 (С-2,6) м.б. аралығында тіркелді. Карбонилдік топ С-7 көміртегі 171.47 м.б. аймағында байқалды.

Соңғы жылдары органикалық азидтерге қызығушылық жоғары, себебі олар динамикалық дамып келе жатқан «click chemistry» саласы үшін перспективті реагенттер болып табылады, әсіресе азидтер мен терминальды алкиндердің мыс-катализделетін циклоқосылу реакциясы арқылы 1,2,3-триазолдар алу мүмкіндігі ашылғаннан кейін артып келеді [112].

Никотин қышқылының биологиялық белсенді туындыларын синтездеу саласындағы зерттеулерді жалғастыра отырып, біз никотин және изоникотин қышқылдарының азид туындыларына негізделген жаңа 1,2,3-триазолдарды алуға әрекет жасадық. Органикалық азидтерді алкиндермен конденсациялау арқылы 1,2,3-триазолдардың түзілу реакциясы катализатор ретінде Cu(I) моновалентті мысының қатысуымен (хьюсген циклінің қосылуы) [114] пиридин-карбон қышқылының азидтеріне негізделген мультифункционалды қосылыстарды («қосарланған дәрілер») синтездеудің әлеуетті әдісі ретінде таңдалды.

Никотинамид және изоникотинамидтердің жұмсақ жағдайда жоғары шығыммен алынатынын ескеріп, әртүрлі алкиндермен Cu(I) қатысында реакцияға түсіру 1,2,3-триазол фрагменті бар ауыспалы туындыларды беретінін болжауға болады. Алайда никотиноил азиді (2.56) мен 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксibenзой қышқылының проп-2-инил эфирі (2.58) арасындағы өзара әрекеттестік ДМФА ортасында, $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ және натрий аскорбаты (NaAsc) қатысында 70-80 °С температурада жүргізілгенде күтілген триазол қосылысы (2.59) алынбады.



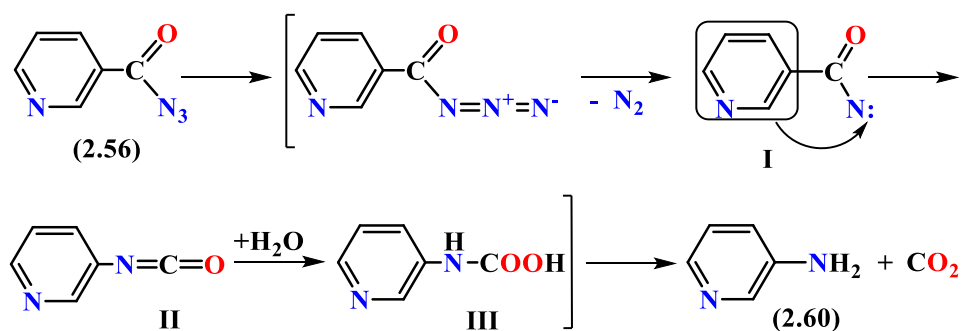
Сызба 9 – Никотиноилазидтің 3-трет-бутил-5-этил-2-гидроксibenзой қышқылының проп-2-инил эфирімен әрекеттесуі

Реакциялық қоспаны флеш-колонка арқылы тазалағаннан кейін 42% шығыммен 3-аминопиридин (2.60), сондай-ақ бастапқы ацетиленді қосылыс (2.58) бөлініп алынды. Алынған қосылыстардың (2.58) және (2.60) құрылымы ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопия әдістерімен расталды.

^1H ЯМР спектрінде қосылыс (2.60) үшін пиридиндік протондар Н-3, Н-4 және Н-2 үш жеке протондық мультиплеттер ретінде 7.44-7.46, 7.70-7.72 және 8.44-8.46 м.б. көрсеткен. Протон Н-6 однопротонды синглет ретінде 8.71 м.б. байқалған, ал амин топтағы протондар Н-7,7 екі протондық синглет ретінде 6.30 м.б. көрсеткен. ^{13}C ЯМР спектрінде пиридиндік фрагменттің углерод атомдарының сигналдары 122.00 (С-4), 124.80 (С-3), 137.85 (С-6), 139.00 (С-2) және 146.20 (С-5) м.б. байқалған.

^1H ЯМР спектрінде ацетиленді қосылыс (2.58) үшін метил протондар Н-11,11,11 үш протондық мультиплет ретінде 1.17-1.21 м.б. көрсеткен. Метил протондар Н-9,9,9,14,14,14,15,15,15 үш протондық синглет ретінде 1.38 м.б. байқалған. Метилен протондар Н-10,10 екі протондық мультиплет ретінде 2.51-2.54 м.б., ацетилендік протон Н-19 однопротонды синглет ретінде 2.58 м.б., метилен протондар Н-17,17 екі протондық мультиплет ретінде 4.91-4.92 м.б. Ароматикалық протондар Н-3 және Н-5 однопротонды синглеттер ретінде 7.29 және 7.56 м.б. көрсеткен.

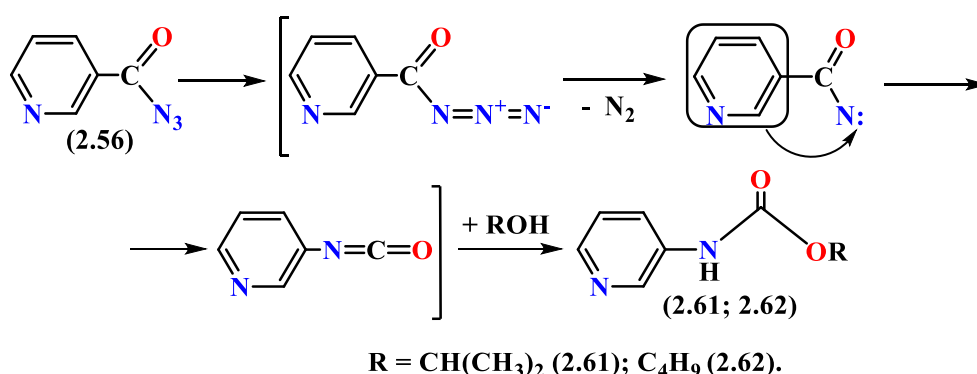
^1H ЯМР спектр (2.58) қосылыс үшін гидроксилдік протон Н-7 однопротондық синглет ретінде 11.09 м.б. көрсеткен. Белгілі болғандай, қыздыру кезінде азид (2.56) ыдырап, аралық қосылыс (I) – нитрен түзеді. Кейін пиридиндік радикалдың азот атомына көшуі (Курцис трансформациясы) нәтижесінде изоцианат (II) түзіледі. Изоцианаттың (II) гидратациясы және пайда болған карбамин қышқылының (III) декарбоксилденуі нәтижесінде 3-аминопиридин (2.60) алынады.



Сызба 10 – 3-аминопиридин алу механизмі (2.60)

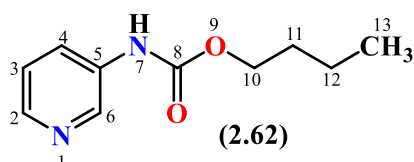
Никотин қышқылының азидіне негізделген 1,2,3-триазол туындысын алу бойынша біз жүргізген зерттеулер болжамды мақсатты өнімді синтездеуге мүмкіндік бермеді (2.59). Реакция нәтижесінде біз тек 3-аминникотин қышқылын (2.60) және бастапқы ацетиленді қосылысты (2.58) оқшауладық. Бұл жағдайларда 1,2,3-триазол фрагментінің түзілуі байқалмағандықтан, изоникотин қышқылы азидімен ұқсас реакция жүргізу орынсыз деп танылды [113].

Бұл зерттеуде никотин қышқылы азидін Курциус трансформациясы арқылы изоцианатқа айналдыру қарастырылды. Алынған изоцианат спирттер мен аминдер сияқты белсенді сутегі бар қосылыстармен әрекеттесіп, уретан, мочеви́на және басқа да туындылар түзеді. Курциус трансформациясы кезінде азид қосылысы қыздыру арқылы ыдырап, изоцианат түзіледі және азот газы бөлінеді. Осы жағдайларды ескере отырып, никотиноилазидтің изопропил және бутил спирттерімен реакциясы жүргізілді. Қыздыру кезінде су ерімейтін ортада изоцианат аралық қосылысы түзіледі және оны жеке бөліп алу қажет емес. Никотиноилазид (2.56) құрғақ бензолда қайнатылғанда Курциус қайта құрылуы жүреді. Нәтижесінде түзілген изоцианат спирттермен әрекеттесіп, 1-2 сағат ішінде сәйкес уретандарды (2.61) және (2.62) береді. Олар біртіндеп реакциялық ортадан бөлінеді.



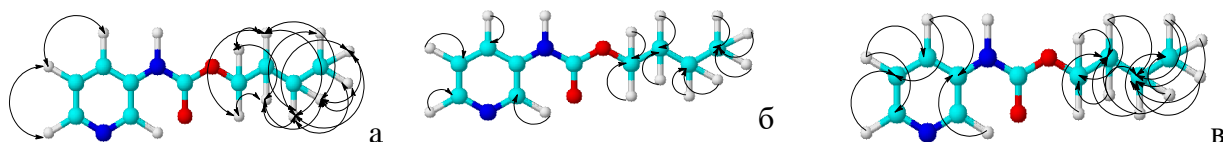
Сызба 11 – Пиридин карбаматтарын алу реакциясының механизмі (2.61), (2.62)

Синтезделген уретандар (2.61) және (2.62) құрылымдары 1H және ^{13}C ЯМР спектроскопия деректерімен расталды. 1H ЯМР спектрінде (2.62) қосылысы бутилкарбамат тобына тән сигналдармен сипатталады: 0.88-0.93 м.б. (3H), 1.33-1.40 м.б. (2H), 1.60-1.67 м.б. (2H) және 4.15-4.18 м.б. (2H). Карбамат протондары Н-7 пиридин сақинасының сигналдарымен қабаттасып, 8.58 м.б. аймағында кең синглет түрінде байқалады. Пиридин протондары 7.23-7.26 м.б. (Н-3), 8.28-8.29 м.б. (Н-2), сондай-ақ 8.10 м.б. (Н-4) және 8.52 м.б. (Н-6) синглеттері ретінде көрінеді.



(2.62) қосылысы үшін ^{13}C ЯМР спектрінде бутилкарбамат фрагментінің көміртегі атомдарының сигналдары келесідей көрінді: 13.81 м.б. (C-13), 19.14 м.б. (C-12), 31.16 м.б. (C-11), 65.46 м.б. (C-10) және 154.26 м.б. (C-8). Пиридин фрагментінің көміртегі атомдары: 123.97 м.б. (C-3), 126.00 м.б. (C-4), 135.93 м.б. (C-5), 139.88 м.б. (C-6) және 143.77 м.б. (C-2).

(2.54) қосылыстың құрылымы екіөлшемді COSY (^1H - ^1H), НМҚС (^1H - ^{13}C) және НМВС (^1H - ^{13}C) ЯМР спектроскопия әдістерімен расталды, олар гомо- және гетероядерлік спин-спин өзара әрекеттесулерді анықтауға мүмкіндік береді. ^1H - ^1H COSY спектрлерінде (2.62) қосылысы үшін көрінетін спин-спин корреляциялары: Н13-Н12: 0.89, 1.37 және 1.37, 0.89 м.б., Н11-Н10: 1.60, 4.14 және 4.14, 1.60 м.б., Н3-Н2: 7.22, 8.26 және 8.26, 7.22 м.б. болды. Бұл корреляциялар метил-метилен, метилен-метилен және метин-метин тізбектері арқылы протондардың өзара әрекеттесуін көрсетеді.

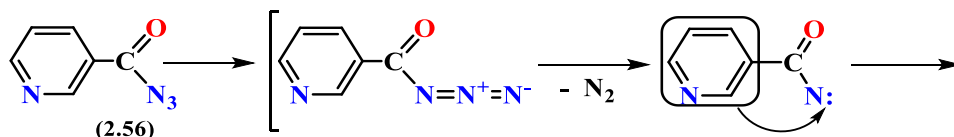


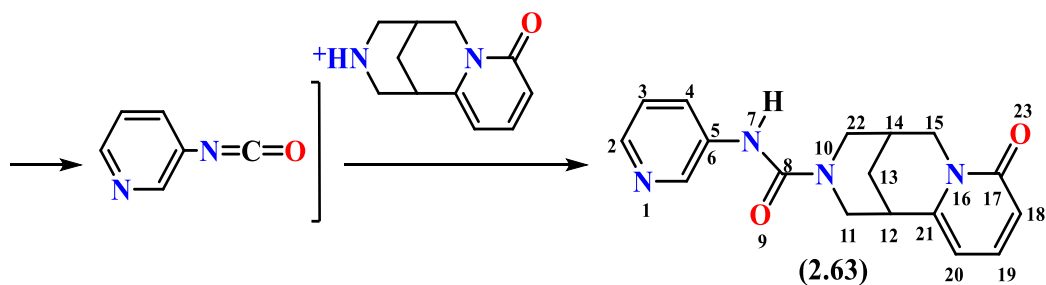
Сурет 14 - (2.62) қосылысының COSY (а), НМҚС (б) және НМВС (в) спектрлеріндегі корреляция схемасы

Протондардың көміртек атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі қосылыстағы ^1H - ^{13}C НМҚС спектроскопиясы арқылы орнатылды: Н 13 -С 13 (0.89, 14.00), Н 12 -С 12 (1.33, 19.20), Н 11 -С 11 (1.61, 31.17), Н 10 -С 10 (4.16, 65.52), Н 3 -С 3 (7.24, 124.14), Н 4 -С 4 (8.11, 126.20), Н 2 -С 2 (8.26, 144.29), Н 6 -С 6 (8.51, 139.94) м.б.

Екі немесе одан да көп байланыстар арқылы протондардың көміртек атомдарымен гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі қосылыстағы ^1H - ^{13}C НМВС спектроскопиясы арқылы орнатылды: Н 13 -С 12 (0.89, 19.10), Н 13 -С 11 (0.89, 31.20); Н 12 -С 13 (1.35, 14.01), Н 12 -С 11 (1.35, 30.99), Н 12 -С 10 (1.35, 65.40); Н 11 -С 13 (1.62, 14.01), Н 11 -С 12 (1.62, 19.20), Н 11 -С 10 (1.62, 65.63); Н 10 -С 12 (4.14, 19.36), Н 10 -С 11 (4.14, 30.99), Н 10 -С 8 (4.14, 154.44); Н 3 -С 5 (7.24, 135.61), Н 3 -С 2 (7.24, 143.75); Н 4 -С 2 (8.05, 143.75); Н 2 -С 4 (8.27, 125.15); Н 6 -С 4 (8.52, 126.08), Н 6 -С 5 (8.52, 136.07), Н 6 -С 2 (8.52, 144.44) м.б.

Биологиялық белсенді қосылыстар жиынтығын кеңейту, сондай-ақ аминдерге қатысты никотин қышқылы азидінің (2.56) реакциялық белсенділігін бағалау мақсатында оның цитизин алкалоидымен реакциясы зерттелді (2.63) (сызба 12) [113].





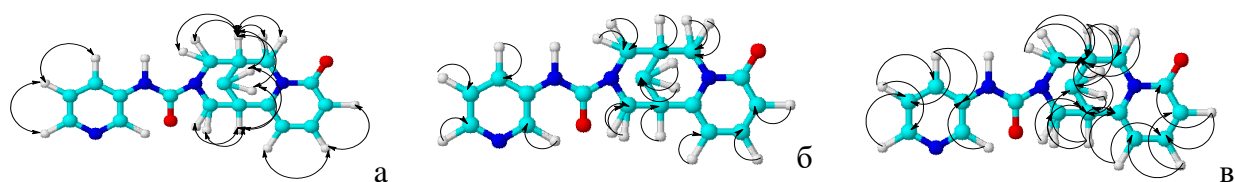
Сызба 12 – Никотин қышқылы азидінің цитизинмен әрекеттесуі

Сусыз бензолда никотин қышқылы азидін цитизинмен қыздыру кезінде қосылыс (2.56) изоцианат түзу үшін Курцийдің қайта құрылуына ұшырайтыны анықталды, ол *in situ* 1-2 сағат қайнаған кезде цитизинмен әрекеттесіп, мочевианың пайда болуына әкеледі (2.63). Мақсатты өнімді оқшаулау үшін еріткіш вакуум астында алынып тасталды, ал алынған қалдық элюент хлороформ → хлороформ мен этанол қоспасы (100:1 → 10:1) арқылы силикагельде бағаналы хроматография әдісімен тазартылды.

(2.63) қосылысының ЯМР ^1H спектрі 1.99 (2H, с, H-13ax, 14), 2.41-2.52 (1H, м, H-13eq), 2.83-3.31 (3H, м, H-11ax, 11eq, 12), 3.62-3.82 (2H, м, 15ax, 22ax), 4.01-4.20 (1H, м, H-15eq) и 4.79 (1H, уш. с, H-22eq) м.б. цитизин фрагментінің пиперидин циклінің бис протондарының сигналдарының болуымен сипатталады. Цитизин фрагментінің хош иісті протондары 5.81-5.94 (1H, м, H-20), 6.35-6.46 (1H, м, H-18) және 7.15-7.24 (4H, м, H-19, 3, 4, 6) м.б. кезінде пиридин фрагментінің протондарымен бірге тіркелді. Пиридин фрагментінің N-2 протоны 8.50 м.б. кезінде бір протонды синглет сигналымен көрінді. Амин протоны N-7 8.02 м.б. кезінде кеңейтілген бір протонды синглетпен жазылды.

(2.63) қосылысының ЯМР ^{13}C спектрінде молекула құрамындағы цитизин фрагментінің көміртегі атомдарының сигналдары 26.24 (C-14), 27.89 (C-13), 34.88 (C-12), 48.60 и 48.69 (C-15 и C-22), 54.95 (C-11), 105.41 (C-20), 117.96 (C-18), 148.93 (C-19), 147.38 (C-21), 168.66 (C-17) м.б. пайда болды. Пиридин фрагментінің көміртегі атомдары 123.38 (C-3, C-4), 131.16 (C-5), 134.75 (C-6) и 150.76 (C-2) м.б. тіркелген. Қосылыстың құрылымы (2.55) сонымен қатар COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) және NMBC (^1H - ^{13}C) екі өлшемді ЯМР спектроскопия-сының әдістерімен расталды, бұл гомо- және гетеронуклеарлы спиндік өзара әрекеттесуді орнатуға мүмкіндік береді. Молекуладағы COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР корреляциясы 15-суретте көрсетілген.

(2.63) қосылысының COSY (^1H - ^1H) спектрлерінде көршілес метин-метилен, метилен-метилен және метин-метин H^{14} - $\text{H}^{13\text{ax}}$ (1.85, 2.25 и 2.25, 1.85), $\text{H}^{13\text{ax}}$ - H^{12} (1.85, 2.82 и 2.82, 1.85), H^{20} - H^{19} (5.91, 7.19 и 7.19, 5.91), H^{18} - H^{19} (6.45, 7.23 и 7.23, 6.45) м.б. топтарының протондарының үш байланысы арқылы спин-спин корреляциясы байқалады (сурет 15).



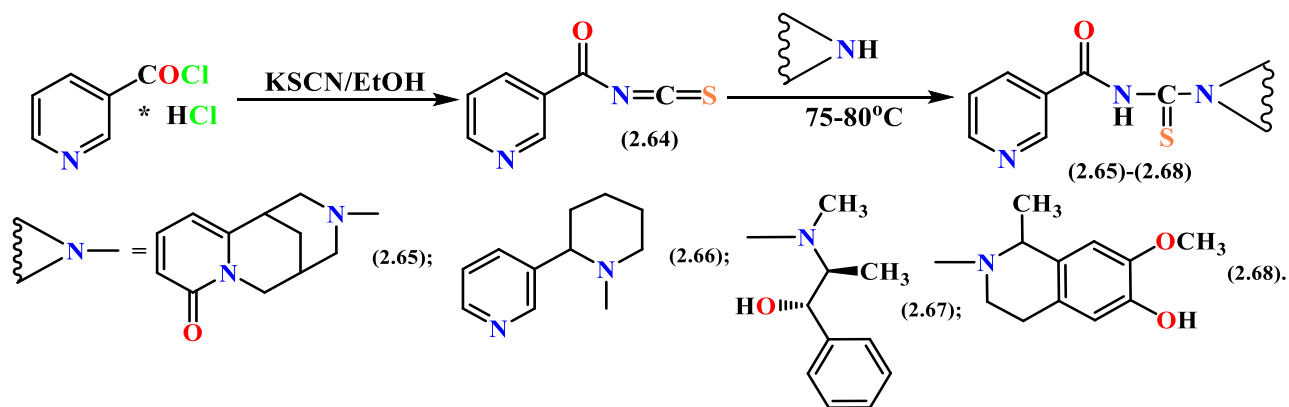
Сурет 15 - (2.63) қосылысының COSY (а), HMQC (б) және HMBC (в) спектрлеріндегі корреляция схемасы

Протондардың көміртек атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMQC спектроскопиясы арқылы қосылыстағы келесі жұптар үшін орнатылды: $\text{H}^{13\text{ax},13\text{eq},14}\text{-C}^{13,14}$ (1.98, 26.35), $\text{H}^{12}\text{-C}^{12}$ (2.92, 34.59), $\text{H}^{11\text{ax}}\text{-C}^{11}$ (2.95, 53.78), $\text{H}^{15\text{eq}}\text{-C}^{15}$ (4.04, 49.80), $\text{H}^{15\text{ax},22\text{ax}}\text{-C}^{15,22}$ (3.73, 48.95), $\text{H}^{20}\text{-C}^{20}$ (5.92, 104.93), $\text{H}^{18}\text{-C}^{18}$ (6.43, 117.82), $\text{H}^3\text{-C}^3$ (7.13, 123.10), $\text{H}^{19}\text{-C}^{19}$ (7.21, 139.16), $\text{H}^2\text{-C}^2$ (8.49, 150.99) м.б. Екі немесе одан да көп байланыстар арқылы протондардың көміртек атомдарымен гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопиясы арқылы қосылыстағы келесі жұптар үшін орнатылды: $\text{H}^{14}\text{-C}^{13}$ (1.98, 27.89), $\text{H}^{14}\text{-C}^{12}$ (1.98, 34.83), $\text{H}^{14}\text{-C}^{15,22}$ (1.98, 48.48), $\text{H}^{14}\text{-C}^{11}$ (1.98, 54.52), $\text{H}^{14}\text{-C}^{21}$ (1.98, 148.52) м.б. Осылайша, біз цитизин алкалоидының жаңа фармакологиялық белсенді карбамид туындысын алу үшін никотин қышқылының азидін синтездеп, модификация өткіздік.

2.8 Табиғи алкалоидтардың фрагменттері бар никотин қышқылының жаңа тиомочевина туындыларының синтезі және құрылымы

Қазақстанда жыл сайын инсульттің мыңнан астам жағдайы тіркеледі, ол әлемде өлім себептері арасында жүрек-қан тамырларының ишемиялық ауруынан кейін екінші орында тұр және еңбекке қабілеттілікті жоғалтудың үшінші маңызды себебі болып табылады [115, 116]. COVID-19 инфекциясымен ауырған науқастарда инсульт пен когнитивтік бұзылыстар жиі байқалады [117, 118]. Осыған байланысты ми ишемиялық зақымдануын емдеуге арналған жаңа нейропротекторлық және ноотроптық препараттарды іздеу өзекті болып отыр. Соған байланысты нейропротекторлық қасиеті бар табиғи қосылыстарды қолдану перспективалы бағыттардың бірі болып табылады. Олардың қатарына никотин қышқылы мен табиғи алкалоидтар (анабазин, 1-эфедрин, цитизин және сальсолин) жатады [119-121].

Құрамында аталған алкалоидтардың фрагменттері бар никотин қышқылының (2.65)-(2.68) аралас туындыларының синтезі тиокарбамид көпірінің көмегімен екі кезеңде жүзеге асырылды. Никотин қышқылы хлорангидридiнiң бiрiншi сатысында ол қыздырылған кезде этанол ортасында калий роданидiмен әрекеттесiп, бастапқы изотиоцианаттың пайда болуына әкелдi. Екiншi кезеңде алынған изотиоцианат (2.64) келесi схемаға сәйкес екiншiлiк табиғи аминдермен - алкалоидтармен цитизин, анабазин, 1-эфедрин және сальсолинмен реакцияға ұшырады [122]:



Сызба 13 – Никотин қышқылының тиомочевина туындыларын синтездеу

Жұмыс нәтижесінде алынған жаңа мақсатты өнімдер (2.65)-(2.68) органикалық еріткіштерде орташа ерігіштігі бар оңай кристалданатын ашық сары ұнтақтар болып табылады. Ацилмочевиналардың (2.65)- (2.68) шығымы 27-86% құрады. Анабазинмен (2.66) өнімнің ең төменгі шығымы (27%) анабазин молекуласының құрылымдық ерекшеліктерімен, ең алдымен пиперидин сақинасының α -орнында конъюгацияланған π -байланыстар жүйесі бар (пиридин мен пиперидин сақиналарының C-C байланысының айналасында айналу) көлемді пиридил фрагментінің болуымен түсіндіріледі [121].

Синтезделген қосылыстардың (2.65)-(2.68) құрылымы элементтік талдау, ИҚ, ^1H -, ^{13}C - ЯМР және екі өлшемді COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) және HMBC (^1H - ^{13}C) спектроскопиясы, сондай-ақ жұқа қабатты хроматография арқылы расталады. Синтезделген қосылыстардың (2.65) ИҚ спектрлері C=S тобына тән $1547\text{-}1532\text{ см}^{-1}$ аймағында жұтылу жолағын қамтиды, C(O)NH амид тобының жұтылу жолақтары $1685\text{-}1690\text{ см}^{-1}$ аймағында пайда болады. (2.65) қосылысының ИҚ спектрі $1650\text{-}1652\text{ см}^{-1}$ аймағында алкалоидты цитизиннің амид тобының (N-C=O) қарқынды сигналын қамтиды.

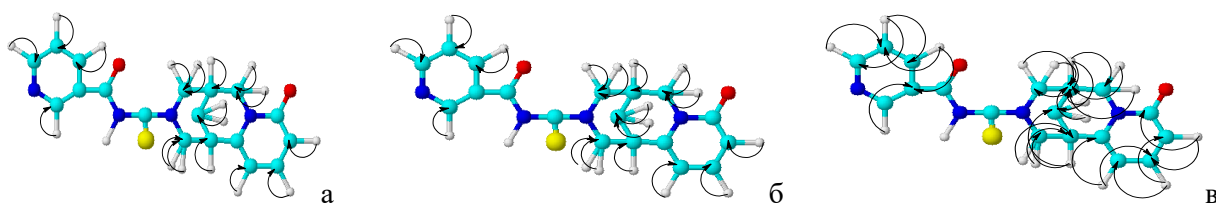
Қосылыстардың ^1H ЯМР спектрлерін (2.65)-(2.68) талдауда, алкалоид және пиридин бөліктері үшін тән протон сигналдары байқалады. Қосылыстың ^1H ЯМР спектрі (2.65) цитизин фрагментінің биспиридин сақиналарының протон сигналдарының $1.81\text{-}1.84$ (1H, м, H-16), $1.97\text{-}2.01$ (1H, м, H-15^{ax}), $2.46\text{-}2.59$ (1H, м, H-15^{eq}), $3.14\text{-}3.27$ (5H, м, 13^{ax}, 17^{ax}, 14, 24^{ax}, 24^{eq}), $3.71\text{-}3.79$ (1H, м, H-13^{eq}) и $3.89\text{-}3.92$ (1H, м, H-17^{eq}) м.б. Цитизин фрагментінің хош иісті протондары $6.21\text{-}6.23$ (1H, м, H-22), $6.28\text{-}6.30$ (1H, м, H-20), $7.35\text{-}7.39$ (1H, м, H-21) м.б. кезінде тіркелді. Пиридин фрагментінің протондары 7.76 (1H, с, H-5), $8.51\text{-}8.52$ (1H, м, H-4), 8.85 (1H, с, H-6) және $9.01\text{-}9.24$ (1H, м, H-2) м.б. кезінде пайда болды. H-9 амид протоны $8,23$ м.б. кезінде кеңейтілген бір протонды синглет ретінде тіркелді.

(2.65) қосылыстың ^{13}C ЯМР спектрінде молекуланың цитизин фрагментінің көміртек атомдарының сигналдары 23.32 (C-16), 25.17 (C-15), 31.65 (C-14), 48.32 (C-13, 17, 24), 49.35 (C-23), 106.55 (C-22), 117.48 (C-18), 139.84 (C-21), 148.06 (C-23), 163.07 (C-19) м.б. кезінде пайда болды. Пиридин

фрагментінің көміртегі атомдары 125.84 (C-5), 128.55 (C-3), 130.53 (C-4) және 139.84 (C-2) м.б. кезінде тіркелді. C-7 мочевины көміртегі атомы 165,62 м.б. кезінде анықталды. C-10 тиокөміртегі сигналы спектрде көрінбеді.

(2.65) қосылысының құрылымы екі өлшемді ЯМР COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) және HMBC (^1H - ^{13}C) ЯМР спектроскопиясымен де расталды, бұл гомо-және гетеронуклеарлық спин-спин өзара әрекеттесулерін анықтауға мүмкіндік береді. Молекуладағы байқалған COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) ЯМР корреляциялары 16-суретте көрсетілген.

(2.65) қосылысының ^1H - ^1H COSY спектрлері көршілес метин-метилең, метилең-метилең және метин-метин топтарының протондарының үш байланысы арқылы спин-спин корреляцияларын көрсетеді: H^{16} - $\text{H}^{15\text{ax}}$ (1.82, 1.98 и 1.98, 1.82), H^{16} - $\text{H}^{17\text{ax}}$ (1.81, 3.25 и 3.25, 1.81), H^{22} - H^{21} (6.24, 7.34 и 7.34, 6.24), H^5 - H^4 (7.72, 8.47 и 8.47, 7.72), H^5 - H^6 (7.72, 8.84 и 8.84, 7.72) м.б.



Сурет 16 - (2.65) қосылысының COSY (а), HMQC (б) және HMBC (в) спектрлеріндегі корреляция диаграммасы

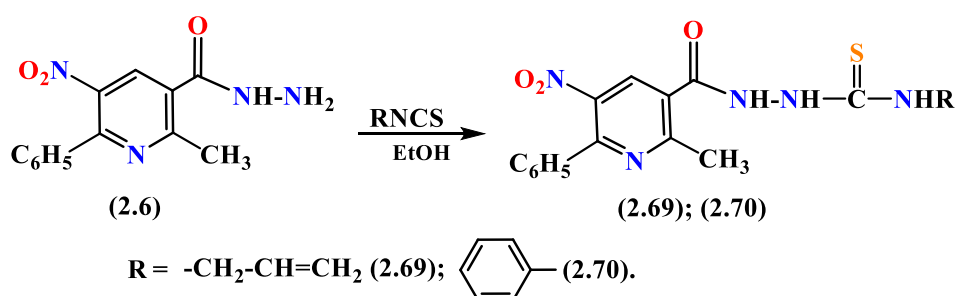
Протондардың көміртегі атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі қосылыста болатын келесі жұптар үшін ^1H - ^{13}C HMQC спектроскопиясын қолдану арқылы анықталды: H^{22} - C^{22} (6.20, 106.91), H^{20} - C^{20} (6.27, 117.75), H^{21} - C^{21} (7.34, 139.87), H^6 - C^6 (8.87, 148.10), H^2 - C^2 (9.28, 148.32) м.б. Протондардың көміртегі атомдарымен екі немесе одан да көп байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопиясын қолдану арқылы қосылыста болатын келесі жұптар үшін анықталды: H^{21} - C^{23} (7.35, 148.63), H^{21} - C^{19} (7.35, 163.16) м.б. [121-122].

Осылайша, биологиялық тұрғыдан өте перспективалы никотин қышқылының жаңа тиомочевина туындылары синтезделді және алғаш рет никотинил изотиоцианаттың цитизин, анабазин, 1-эфедрин және сальсолин алкалоидтарымен әрекеттесуі арқылы сипатталды. Синтезделген никотинамид туындыларының құрылымы ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектрлерімен расталды. Алынған жаңа қосылыстар жаңа нейротропты және вазодилататорлық препараттарды зерттеу және іздеу үшін перспективалы болып табылады.

2.9 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылы негізінде тиосемикарбазидтердің синтезі

2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразидке (2.6) негізделген жаңа ықтимал бактерияға қарсы туындыларды іздеудегі перспективалы бағыттардың бірі -

оның тиосемикарбазид туындыларының синтезін зерттеу. Жаңа тиосемикарбазид туындыларын (2.69) - (2.70) іздеу және дайындау бойынша жұмысты жалғастыра отырып, біз 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразидтің аллил және фенил изотиоцианаттармен реакциясын келесі схема бойынша жүргіздік [87-89]:



Сызба 14 - 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразидтің аллил және фенилизотиоцианаттармен әрекеттесуі

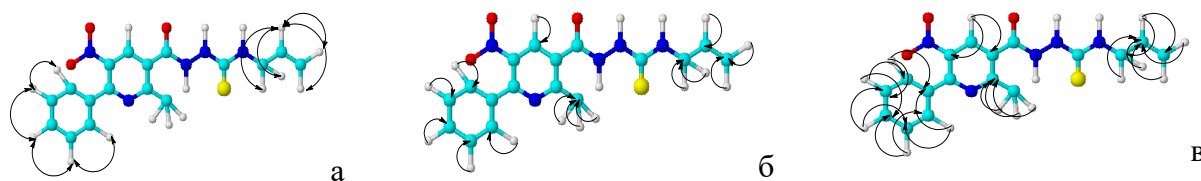
Синтез үшін реакциялар жұмсақ жағдайларда жүреді, бұл мақсатты өнімдердің (2.69)-(2.70) жоғары шығымын береді (94% және 90%). (2.69) және (2.70) қосылыстарының құрамы мен құрылымы ИҚ, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектрлерімен расталады. Синтезделген қосылыстардың (2.69) және (2.70) ИҚ спектрлері тиосемикарбазид фрагментінің C=S тобына тән 1540-1555 cm^{-1} аймағында жұтылу жолақтарын қамтиды, ал C(O)NH амид тобының жұтылу жолақтары 1690-1665 cm^{-1} аймағында пайда болады, NH тобы 3240-3215 cm^{-1} кезінде орташа қарқындылық шыңы ретінде пайда болады.

Қосылыстың (2.69) ^1H ЯМР спектрінде H-17,17,17 метил протондары 2.65 м.б. кезінде үш протонды синглет ретінде пайда болды. H-24,24 метилен протондары 4.12 м.б. кезінде екі протонды синглет ретінде тіркелді. Қанықпаған H-26,26 және H-25 протондары сәйкесінше 5.01-5.13 және 5.77-5.84 м.б. кезінде екі және бір протонды мультиплет ретінде пайда болды. Хош иісті H-8-12 протондары 7.47-7.49 м.б. кезінде бес протонды мультиплет ретінде пайда болды. H-4 пиридин протоны 8.40 м.б. кезінде бір протонды синглет ретінде тіркелді. H-23, H-20 және H-19 амин протондары сәйкесінше 8.68, 9.47 және 10.53 м.б. кезінде синглет ретінде пайда болды.

Қосылыстың ^{13}C ЯМР спектрінде (2.70) алициклді фрагменттің көміртек атомдары 23.74 (C-17), 46.40 (C-24), 115.70 (C-26), 133.20 (C-25), 165.76 (C-15) және 182.61 (C-21) м.б. концентрациясында пайда болды. C-17 метил көміртектері 23.74 м.б. концентрациясында пайда болды. Пиридин фрагментінің көміртек атомдары 136.37 (C-4), 143.48 (C-3), 128.59 (C-5), 152.53 (C-2) және 161.06 (C-6) м.б. концентрациясында тіркелді. Ароматты көміртек атомдары 128,59 (C-9, 11), 129,23 (C-8, 12), 130,45 (C-10) және 135,30 (C-7) м.б. концентрациясында тіркелді.

(2.61) қосылысының құрылымы екі өлшемді ЯМР спектроскопиясымен де расталды: ЯМР COSY (^1H - ^1H), HMQC (^1H - ^{13}C) жән HMBC (^1H - ^{13}C), бұл бізге

гомо- және гетеронуклеарлық табиғаттағы спин-спин өзара әрекеттесулерін анықтауға мүмкіндік береді. Молекуладағы байқалған корреляциялардың кейбірі 17-суретте көрсетілген. Қосылыстың (2.69) ^1H - ^1H COSY спектрлерінде спин-спин корреляциялары көршілес метил-метин, метилен-метилен топтарының H^{24} - H^{26} (4.10, 5.06 және 5.06, 4.10), H^{24} - H^{25} (4.10, 5.80 және 5.80, 4.10), H^{24} - H^{23} (4.10, 8.40 және 8.40, 4.10), H^{26} - H^{25} (5.08, 5.82 және 5.82, 5.08) м.б. H^{24} - H^{26} (4.10, 5.06 және 5.06, 4.10), H^{24} - H^{25} (4.10, 5.80 және 5.80, 4.10), H^{24} - H^{23} (4.10, 8.40 және 8.40, 4.10), H^{26} - H^{25} (5.08, 5.82 және 5.82, 5.08) м.б. протондарының үш байланысы арқылы байқалады.



Сурет 17 - (2.69) қосылысының COSY (^1H - ^1H) (а), HMQC (^1H - ^{13}C) (б) және HMBC(^1H - ^{13}C) (в) спектрлеріндегі корреляциялар

Протондардың көміртек атомдарымен бір байланыс арқылы гетеронуклеарлық өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMQC спектроскопиясын қолдану арқылы қосылыста болатын келесі жұптар анықталды: H^{17} - C^{17} (2.63, 24.09), H^{24} - C^{24} (4.10, 46.57), H^{26} - C^{26} (5.04, 115.87), H^{25} - C^{25} (5.75, 135.37), H^{23} - C^{23} (8.67, 133.31), H^{8-12} - C^{8-12} (7.46, 129.61) м.б. Протондардың көміртек атомдарымен екі немесе одан да көп байланыс арқылы гетеронуклеарлы өзара әрекеттесуі ^1H - ^{13}C HMBC спектроскопиясын қолдану арқылы қосылыста болатын келесі жұптар үшін анықталды: H^{17} - C^5 (2.63, 128.90), H^{17} - C^3 (2.63, 143.31), H^{17} - C^6 (2.63, 161.68); H^{20} - C^{21} (9.46, 182.61) м.б. [87-89].

Осылайша, 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының өте перспективалы тиосемикарбазидтерінің синтезі жүзеге асырылды, оның құрылымы ИҚ, ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясымен, сондай-ақ екі өлшемді COSY (^1H - ^1H) және HMQC (^1H - ^{13}C) спектрлерімен расталды.

2.10 Нафтилтиосемикарбазидтердің синтезі және олардың β -тұйықдекстринмен супрамолекулалық кешендерін алу

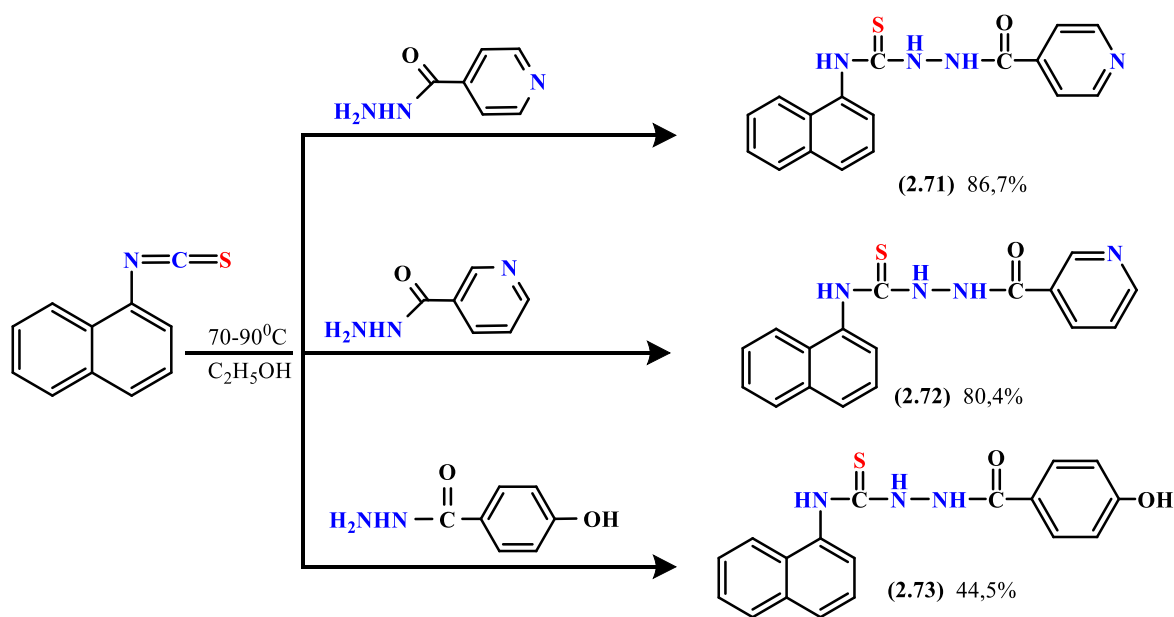
2019 жылғы коронавирусы ауруы (COVID-19) ауыр жедел респираторлық синдром коронавирусы 2 (SARS-CoV-2) деп аталатын жаңа вирустан туындайды. SARS-CoV-2 тудыратын гиперқабыну, сондай-ақ плазма ақуыздарының өзгеруі, эритроциттердің деформациялануы және тромбоциттердің белсенділігі қанның тұтқырлығына әсер етеді [123]. Гипертұтқырлық синдромы көптеген миелома, орақ жасушалы анемия, Вальденстром макроглобулинемиясы, полицитемия және лейкемия сияқты әртүрлі гематологиялық ауруларда дамиды [124]. Жедел инфекциялар қанның тұтқырлығын арттырып, миокард инфарктісі мен веноздық тромбоздың даму қаупін күшейтеді [125, 126].

Сондықтан COVID-19 кезінде қан тұтқырлығының өзгеруі аурудың ағымымен байланысты болуы мүмкін.

Қазіргі кезде құрамында диарил сақинасы бар және АИТВ мен басқа вирустарға қарсы *in vitro* жағдайда жоғары белсенділік көрсететін көптеген вирусқа қарсы қосылыстар белгілі [127, 128]. Көп жағдайда олардың құрылымында хош иісті фрагмент азот атомы арқылы гетероциклді жүйемен байланысқан. Алайда құрылым ерекшеліктерінің вирусқа қарсы белсенділікке қалай әсер ететіні әлі толық зерттелмеген. Сонымен қатар, нафталин фрагменті бар қосылыстардың вирусқа қарсы қасиеттері туралы мәліметтер аз. Мұндай заттардың қарапайым өкілдеріне «бонафтон» мен «оксолин» жатады [127-129].

Органоқүкірт қосылыстарының ішінде тиосемикарбазидтер мен нафтилсульфонамидтер негізіндегі туындылар ерекше қызығушылық тудырады [130]. Олар микробқа қарсы, туберкулезге қарсы және АИТВ-1 мен АИТВ-2-ге қарсы препараттардың құрамында қолданылады. Сонымен қатар, бұл қосылыстар өте төмен концентрацияларда әсер ететін жаңа гемореологиялық препараттарды жасау үшін негіз болып табылады. Алайда гемореологиялық бұзылыстарды түзетуге арналған тиімді дәрілік заттардың саны әлі де шектеулі.

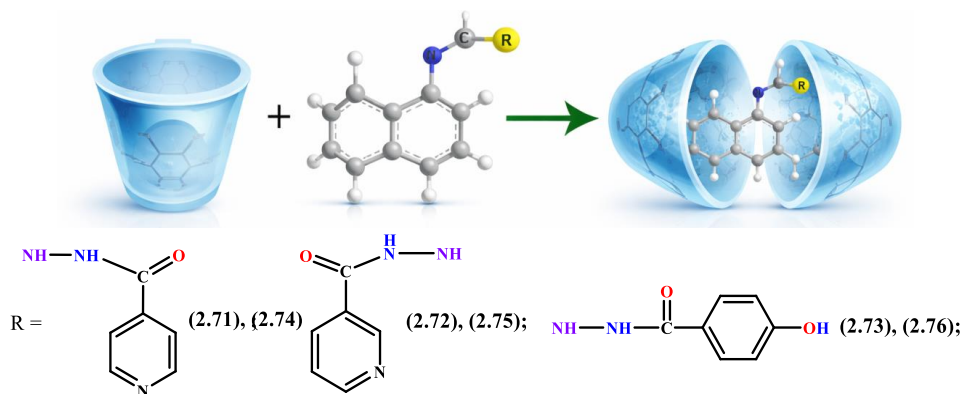
Біз жаңа нафтилтиосемикарбазидтерді синтездеп, құрылымын, вирусқа қарсы және гемореологиялық белсенділігін зерттедік [131-132].



Реакциялар 75-78°C температурада этил спиртінде гидразидтің (изоникотиндік, никотиндік, 4-гидроксibenзой қышқылы) және 1-нафтил изотиоцианаттың эквимолярлық мөлшерімен 3-5 сағат бойы қыздырумен жүргізілді. Мақсатты қосылыстардың (2.71)-(2.73) өнімділігі 44,5-тен 86,7%-ға дейін болды.

(2.71)-(2.73) қосылыстарының биологиялық қасиеттерін эксперименталды түрде зерттеу үшін біз оларды (1:2) қатынасында β-тұйықдекстринмен қаптау арқылы суда еритін клатрат формаларына айналдырдық [133-135]. Нафтилқұрамды тиосемикарбазидтердің β-тұйықдекстринмен (2.74)-(2.76) жаңа кешен-

дерін дайындау сулы-спирттік ортада (2:1) жүргізілді. 80-90°C температурада этанолдағы нафтил құрамды тиосемикарбазидтердің (2.71)-(2.73) концентрацияланған ерітіндісіне β-тұйықдекстриннің судағы 1:2 молярлық қатынастағы қаныққан ерітіндісі тамшылатып қосылды (сурет 18). Салқындату кезінде тұнбаға түскен (2.74)-(2.76) қосылыстарының кристалдық қосынды кешендер сүзіліп, кептіру пешінде 40°C температурада кептірілді. Алынған клатрат кешендерінің шығымы 79-94% құрады.



Сурет 18 - β-Тұйықдекстринмен жаңа нафтилқұрамды тиосемикарбазидтердің қосылыс кешендерін дайындау

Жұмыс барысында синтезделген жаңа инклюзиялық қосылыстардың (2.74-2.76) құрылымдары ЯМР спектрлері бойынша анықталды (кесте 4).

Кесте 4 - ^1H және ^{13}C тұйықдекстрин ядроларының бос күйдегі (δ_0) және (δ) қосу кешенінің құрамындағы химиялық ығысулары

Атом	Топ	δ_0 , м.б.		δ , м.б.		$\Delta\delta = \delta - \delta_0$	
		^1H	^{13}C	^1H	^{13}C	^1H	^{13}C
N-(нафталин-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамидтің β-ТД инклюзиялық кешені (2.74)							
1	CH	4.75 с	102.82	4.74	102.42	-0.01	-0.40
2	CH	3.23 м	72.86	3.22	72.91	-0.01	0.05
3	CH	3.60 м	73.64	3.54	73.37	-0.06	-0.27
4	CH	3.27 м	81.88	3.24	82.11	-0.03	-0.23
5	CH	3.50 м	72.51	3.51	73.71	0.01	-0.20
6	CH	3.60 м	60.42	3.57	60.37	-0.03	-0.05
N-(нафталин-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамидтің β-ТД инклюзиялық кешені (2.75)							
1	CH	4.77 с	102.85	4.76	102.55	-0.01	-0.30
2	CH	3.24 м	72.87	3.23	72.90	-0.01	0.03
3	CH	3.60 м	73.64	3.56	73.37	-0.04	-0.28
4	CH	3.28 м	81.98	3.25	82.11	-0.03	-0.87
5	CH	3.49 м	72.50	3.50	73.21	0.01	-0.29
6	CH	3.60 м	60.42	3.57	60.37	-0.03	-0.05
2-(4-гидроксibenзоил)-N-(нафталин-1-ил)-гидразино-1-карботиоамидтің β-ТД инклюзиялық кешені (2.76)							
1	CH	4.83 с	102.20	4.82	102.31	-0.01	0.10
2	CH	3.25 м	72.69	3.26	73.04	0.01	0.35
3	CH	3.60 м	73.43	3.55	73.07	-0.05	-0.38
4	CH	3.28 м	81.46	3.29	81.75	0.01	0.29
5	CH	3.38 м	73.11	3.42	73.27	0.04	-0.16
6	CH	3.58 м	60.53	3.55	60.34	-0.19	-0.19

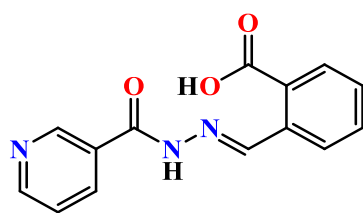
Осылайша, изоникотин, никотин және 4-гидроксибензой қышқылы гидразидтерінің 1-нафтилизотиоцианатпен әрекеттесуі арқылы жоғары перспективалы нафтилқұрамды тиосемикарбазидтер және олардың суда еритін клатрат формалары синтезделді [134, 135]. Жаңа капсулалы нафтилқұрамды тиосемикарбазидтер (2.74)-(2.76) туберкулезге қарсы негізгі нысандармен үнемі күшті әрекеттесуіне байланысты олардың бактерияға қарсы қасиеттерін одан әрі зерттеу үшін перспективалы кандидаттар болып көрінеді. Барлық жаңа қосылыстар эритроциттердің деформациялануы мен агрегация сипаттамаларына бір мезгілде әсер ету қабілетін көрсетті, бұл оларды одан әрі зерттеуге негіздейді.

2.11 Тұйықдекстриндермен никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының клатратты кешендерінің түзілу механизмін молекулалық модельдеу

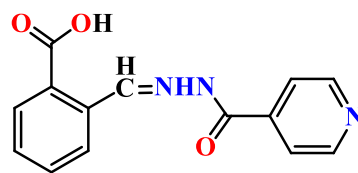
Ғылыми әдебиеттерде тұйықдекстриндердің никотин қышқылының туындыларымен кешен түзу ерекшеліктері зерттелген [136, 137]. Зерттеулерде α - және β -тұйықдекстриндердің сулы ортада никотинамидпен және никодинмен әрекеттесуі қарастырылған. Кешендердің түзілуінде молекулалардың өлшемі, пішіні және олардың өзара сәйкестігі маңызды рөл атқарады [136]. Никотин қышқылымен салыстырғанда, никотинамид пен никодин α - және β -тұйықдекстриндермен құрамы 1:1 болатын тұрақты инклюзиялық кешендер түзетіні анықталған [137].

Жұмыста алынған қосылыстар үшін ең қолайлы капсуляциялаушы агентті анықтау мақсатында α -, β - және γ -циклодекстриндерге молекулалық докинг әдісімен модельдеу жүргізілді [129,130].

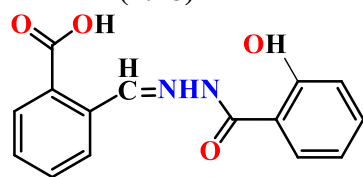
Тұйықдекстрин-гидразон жүйесінде 1:1 қатынастағы «қожайын-қонақ» кешендері зерттелді. Бұл зерттеу байланысу қабілетін бағалауға және кешен түзілу тиімділігін салыстыруға мүмкіндік берді. Қонақ ретінде (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) гидразондары қолданылды, ал α -, β - және γ -тұйықдекстриндер молекулалық рецепторлар ретінде алынды [139].



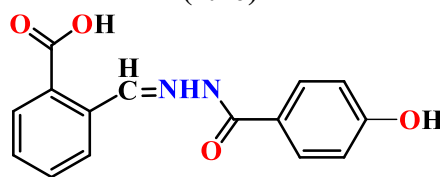
(2.18)



(2.40)

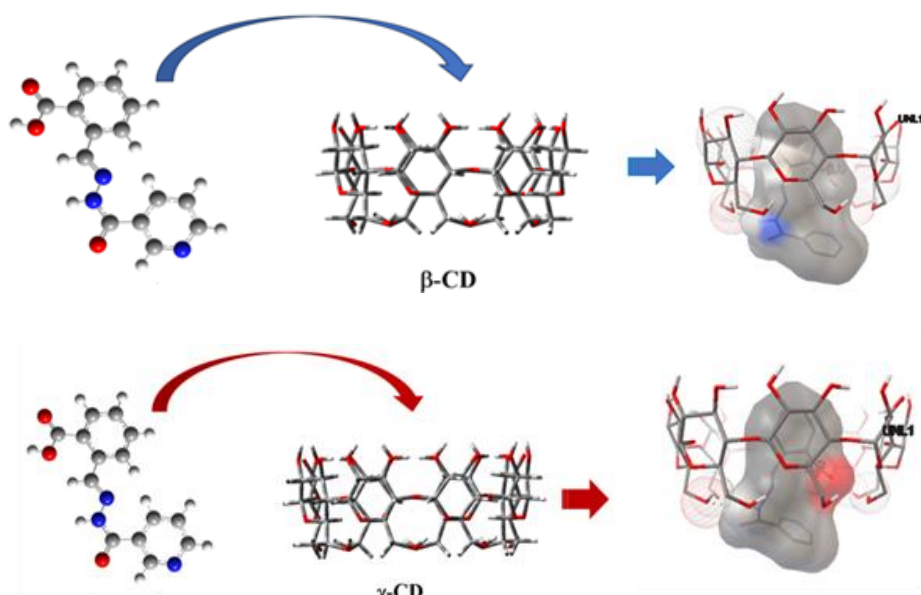


(2.43)



(2.44)

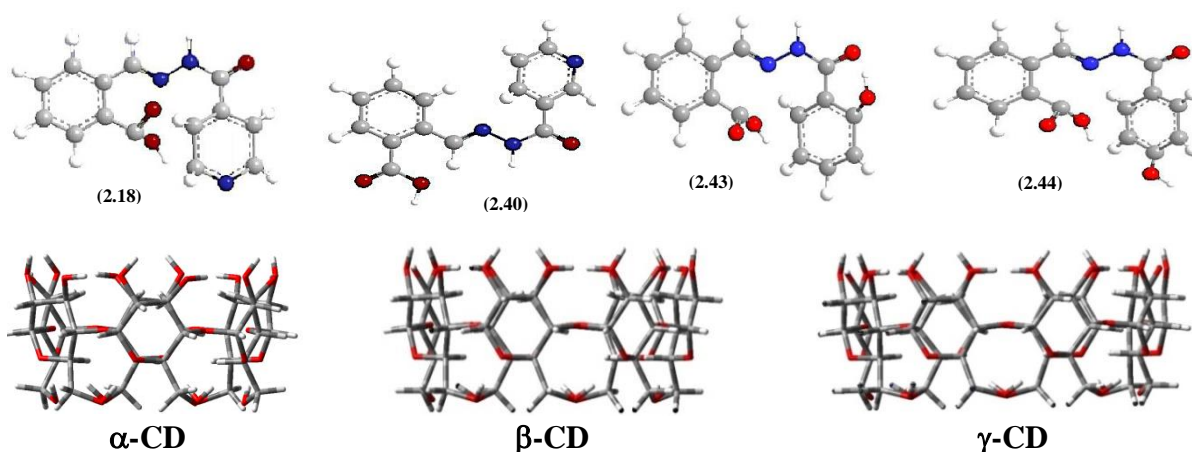
Докинг талдауына дайындау үшін молекулалардың геометриясы алдын ала DFT әдісімен (RB3LYP/6-31G, CPCM еріткіш моделі) оңтайландырылды. Бұл ең тұрақты конформацияларды анықтауға және олардың құрылымын бағалауға мүмкіндік берді. 19-суретте (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) гидразондарының, сондай-ақ β - және γ -тұйықдекстриндердің энергетикалық тұрғыдан тиімді конформациялары көрсетілген.



Сурет 19 - Никотин қышқылы гидразонының (2.18) β - және γ - тұйықдекстриндермен кешенді түзілуінің схемалық көрінісі

19-суретте көрсетілгендей, гидразон молекулалары қатты, өзгеруі қиын құрылымға ие. Бұл олардың бензол сақиналары мен айналуы шектейтін C=NN фрагментімен байланысты. Тұйықдекстриндер «қиылған конус» тәрізді, ортасы қуыс сақина түрінде болады. Ішкі бөлігі гидрофобты, себебі онда метил топтары мен C–H, C–C байланыстары орналасқан. Сондықтан ол сумен нашар әрекеттеседі. Ал сыртқы беті гидрофильді, өйткені онда көп гидроксил топтары бар. Осы құрылымның арқасында тұйықдекстриндер гидрофобты молекулаларды ішіне енгізіп, оларды қорғай алады. Бұл олардың суда жақсы еруіне және тұрақты болуына көмектеседі.

Гидразондардың геометриялық өлшемдерін α -, β - және γ -тұйықдекстриндердің қуыс диаметрлерімен салыстыру ең қолайлы қосу β - және γ -тұйықдекстриндері бар кешендердегі мүмкін екенін көрсетеді (сурет 20) [136]. α -тұйықдекстриннің қуысы зерттеліп отырған гидразон құрылымдарын тиімді орналастыру үшін жеткіліксіз. Алынған геометрия бойынша оңтайландырылған үлгілер *.pdb форматына түрлендіріліп, 1:1 молярлық қатынасымен қожайын-қонақ қосу кешендерінің молекулалық докингін орындау үшін пайдаланылды.



Сурет 20 - Зерттеу нысандарының оңтайландырылған геометриялары

α -, β - және γ -тұйықдекстриндердің мономерлері қожайын молекулалар ретінде, ал гидразон молекулалары қонақ молекулалар ретінде пайдаланылды. Молекулалық докингтен алынған байланыс аффинділігінің деректері 5-кестеде келтірілген.

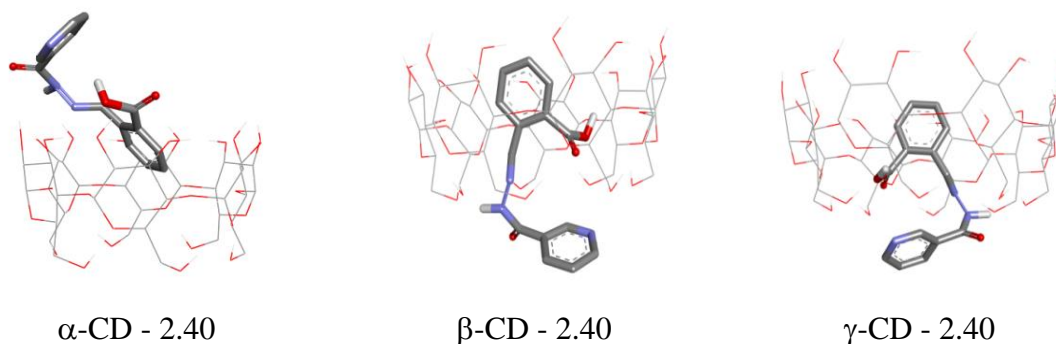
Кесте 5 - Гидразон-тұйықдекстрин кешендерінің (1:1) байланыс аффинділігі, ккал/моль

Тұйықдекстрин \ Гидразон	α -CD	β -CD	γ -CD
(2.18)	-5.0	-5.5	-4.9
(2.40)	-4.6	-6.0	-5.9
(2.43)	-4.9	-5.6	-5.0
(2.44)	-4.8	-5.7	-4.9

5-кестеде келтірілген деректерден көрініп тұрғандай, гидразондар (2.18), (2.19), (2.43) және (2.44) β - тұйықдекстриндермен -5,0-ден -6,0 ккал/мольге дейінгі ең жақсы байланысу аффинділік мәндерін көрсетті.

Гидразондардың артықшылықты тұйықдекстриндермен өзара әрекеттесуінің мүмкін болатын режимдерін толығырақ түсіну үшін ең тұрақты инклюзивті кешендер визуализацияланды. Оңтайландырылған геометрияларды талдау нәтижелері (сурет 21) α -тұйықдекстрин жағдайында гидразон (2.40) негізінен қуыстың ішіне кірмей, оның бетінде байланысатынын көрсетті. Бұл төмен аффинділік мәндерімен сәйкес келеді. Ал басқа жағдайларда гидразондар тұйықдекстрин қуысына жартылай немесе толық ене алады.

γ -тұйықдекстрин жағдайында ерекше құбылыс байқалады: қонақ молекуласы қуысқа кірсе де, гидразондар β -тұйықдекстринге қарағанда әлсіз байланысады. Бұл γ -тұйықдекстрин қуысының өлшемі мен гидразон молекулаларының пішіні сәйкес келмеуінен болуы мүмкін. Кейде молекула қуыстан толық ұсталып қалмай, «сырғып» шығып кетуі де байқалады.



Сурет 21 - Гидразонның α -, β - және γ - түйықдекстриндермен ең жақсы байланысу позалары (2.40)

Молекулалық докинг және *in silico* модельдеу нәтижелері бойынша гидразондар α -циклодекстринмен көбіне беткейлік түрде әрекеттесетіні және оның қуысына терең енбейтіні анықталды. Бұл олардың байланысу энергиясының төмен болуымен түсіндіріледі. Кейбір жағдайларда гидразондар циклодекстрин қуысына жартылай немесе толық ене алады.

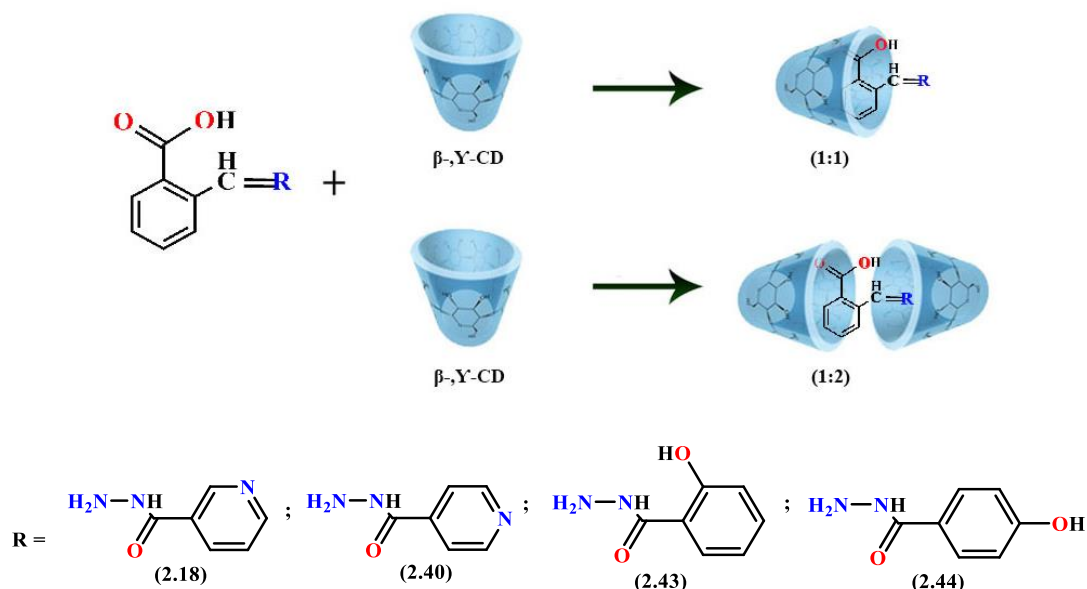
γ -циклодекстринмен байланысуы ену деңгейіне қарамастан β -циклодекстринге қарағанда әлсіз болып шықты, бұл оның суда жақсы еруімен байланысты болуы мүмкін. Кешендердің жоғары активация энергиясы түзілген құрылымдардың салыстырмалы түрде тұрақты екенін көрсетеді.

Жалпы алғанда, жүргізілген модельдеу β -циклодекстриннің зерттелген гидразондар үшін ең тиімді кешен түзуші екендігін көрсетті, себебі ол ең жоғары байланысу аффинділігін береді.

2.12 Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының супрамолекулалық қосылыстарын алу

Осы бағыттағы зерттеулерімізді жалғастыра отырып, жаңадан синтезделген никотин қышқылы гидразондарын суда еритін түрге айналдыру мақсатында біз олардың β - және γ -түйықдекстриндермен (ТД) «қожайын-қонақ» инклюзиялық кешендерін алдық. Келесі гидразондар қонақ субстраттар ретінде таңдалды: 2-(2-никотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.17), 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.40), 2-((2-гидроксибензоилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.43) және 2-((4-гидроксибензоилгидразоно)метил) бензой қышқылы (2.44). Жаңа қосылыстардың β -ТД (2.77)-(2.80) және γ -ТД (2.81)-(2.84) бар инклюзиялық кешендер этил спирті мен ДМФА (3:1) қоспасында 50-70°C температурада 3-4 сағат бойы 1:1 және 1:2 қатынасында дайындалды. Еритіндіні салқындату кезінде (тоңазытқышта 4°C температурада) тұнбаға түскен инклюзиялық кешендер сүзіліп, өлшенді. Зерттелген қосылыстардың инклюзиялық кешендерінің ең жоғары өнімділігі β -ТД-мен 1:2 қатынасында байқалды, мұны субстраттардың құрылымдық ерекшеліктерімен және олардың пайдаланылған еріткіштердегі ерігіштігінің сипатымен түсіндіруге болады (кесте 6). Алынған кешендердің өнімділігі 1:1 қатынасында сәйкесінше 12-ден 56%-ға дейін, 1:2 қатынасында

18-ден 62%-ға дейін болды [140]. Никотин қышқылы гидразондарының инклюзиялық кешендерін қалыптастырудың жалпы схемасы 22-суретте көрсетілген.

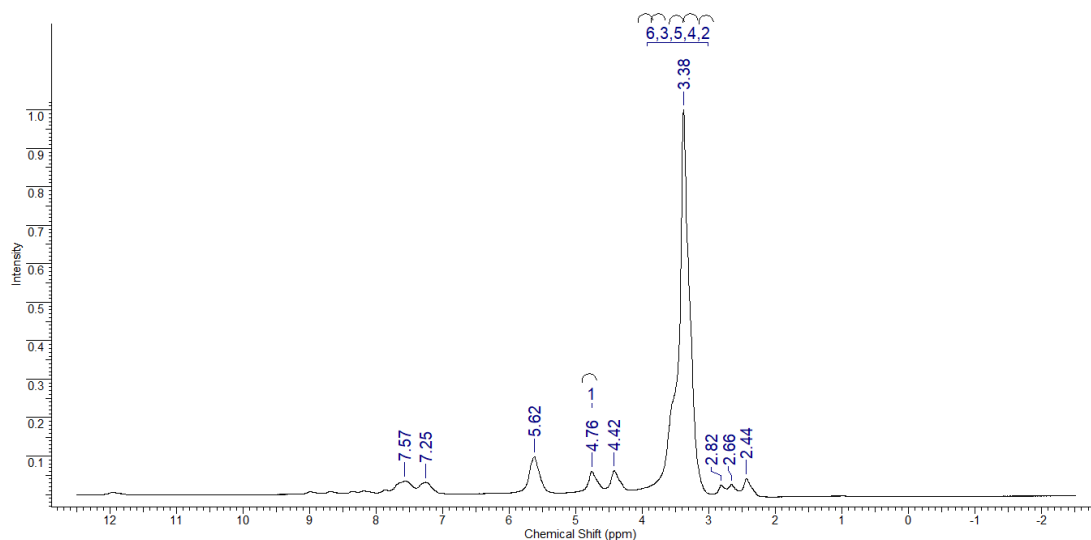


Сурет 22 - Никотин, изоникотин және 2-, 4-гидроксибензой қышқылы гидразондарының инклюзиялық кешендерінің түзілуінің жалпы схемасы

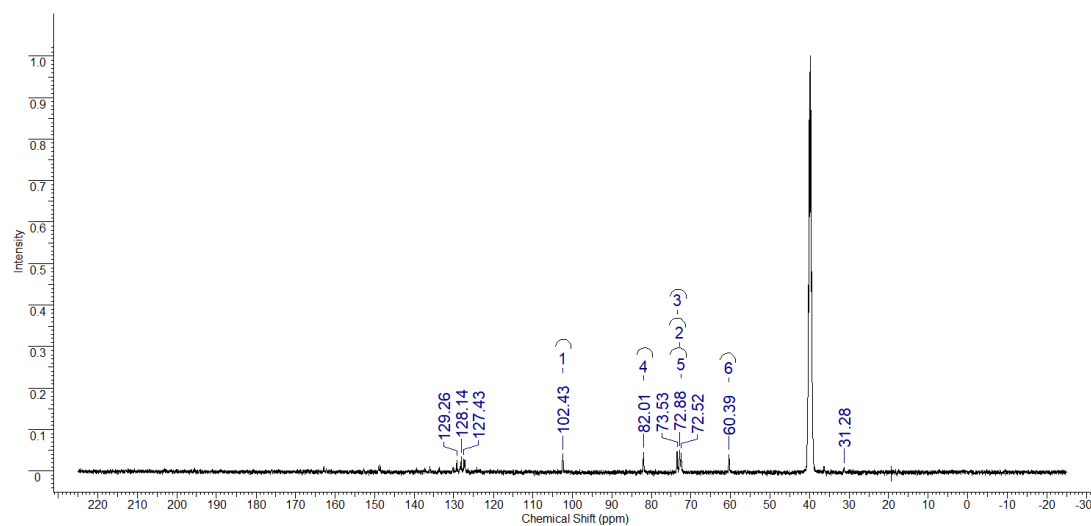
Кесте 6 - β -ТД (2.77)-(2.80) және γ -ТД (2.81-2.84) никотин және изоникотин қышқылы гидразондарының клатратты инклюзиялық кешендерінің өнімділігі

Клатратты комплекстердің кешендерінің шығымы (%)					
№ қос.	β -ТД-мен клатратты комплекстер		№ қос.	γ -ТД мен клатратты комплекстер	
	(1:1)	(1:2)		(1:1)	(1:2)
2.77	20	31	2.81	12	25
2.78	56	62	2.82	32	35
2.79	13	25	2.83	21	35
2.80	25	39	2.84	15	18

Инклюзиялы кешендердің (2.77)-(2.84) құрылымдарын талдау үшін ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы қолданылды. Инклюзиялық кешендер түзілуін растаудың ең ақпараттық тәсілі - ^1H ЯМР, ол қуысытың ішіне бағытталған β -ТД протондарының H3 және H5 резонанстарындағы айтарлықтай химиялық ығысуларды анықтауға мүмкіндік береді (сурет 23).



а)



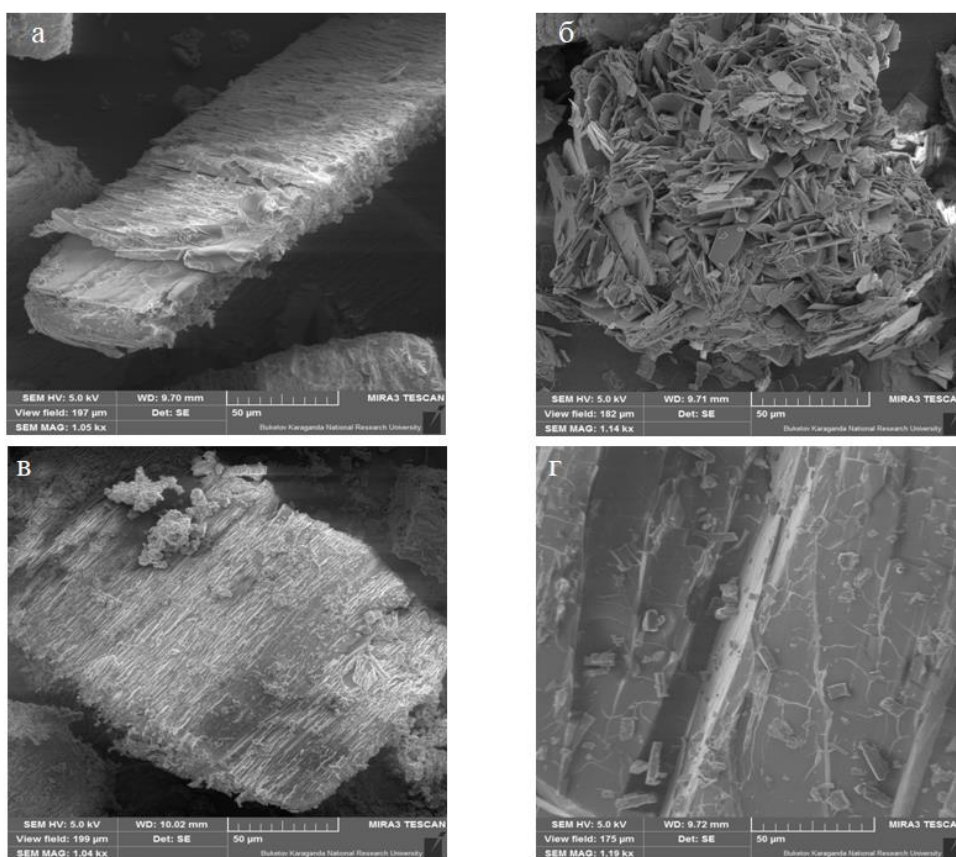
б)

Сурет 23 - β -ТД мен 2-((2-никотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының ^1H (а) және ^{13}C ЯМР (б) спектрлері (2.77)

Біздің зерттеулеріміз β - және γ -ТД-мен гидразондардың (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) супрамолекулалық кешендерін (2.77)-(2.84) берді. Гидразондардың β -ТД (2.77)-(2.80) және γ -ТД (2.81)-(2.84)-мен әрекеттесуінен алынған ^1H және ^{13}C ЯМР деректері иесі молекуласының қуысында субстрат қосындыларының пайда болғанын анықтады. Химиялық ығысулардың ең үлкен өзгерістері тұйықдекстриндердің ішкі протондары Н3 және Н5 үшін байқалады: $\Delta\delta(\text{H3}) = -0,125$ және $\Delta\delta(\text{H5}) = -0,118$. Бұл экрандау және экрансыздандыру әсерлерінің үйлесімін көрсетеді және аралас супрамолекулалық кешендердің түзілуін көрсетеді (кесте 7).

Кесте 7 - β -ТД бос күйінде және β -ТД:2-((2-изоникотиноилгидразоно) метил)бензой қышқылының ($\Delta\delta$) қосымша кешенінің құрамындағы ^1H және ^{13}C ЯМР спектрлеріндегі химиялық ығысулар

Атомдар саны	β -ТД (δ_0) (м.б.)		β -ТД-AgNPs (δ) (м.б.)		$\Delta\delta$ ($\delta-\delta_0$) (м.б.)	
	$\delta(^1\text{H})$	$\Delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\Delta(^{13}\text{C})$	$\delta(^1\text{H})$	$\Delta(^{13}\text{C})$
H 1	4.823	102.43	4.736	102.23	-0.087	-0.18
H 2	3.543	72.85	3.455	72.81	-0.078	-0.04
H 3	3.515	73.50	3.390	73.38	-0.125	-0.12
H 4	3.477	82.15	3.439	82.08	-0.038	-0.07
H 5	3.362	72.53	3.244	72.42	-0.118	-0.11
H 6	3.630	60.37	3.547	60.24	-0.083	-0.13



Сурет 24 - Электронды микросуреттер: а – β -ТД;
 б – Қосылыс (2.40); в – физикалық қоспа (β -ТД + 2.40);
 г – Қосылыс кешені (β -ТД:2.40)

Осылайша, біз алғаш рет сулы-спиртті ортада β - және γ -тұйықдекстриндерімен бірқатар жаңа никотин және изоникотин қышқылы гидразондарының суда еритін қосылыс кешендерін алдық. β -ТД-мен жаңа гидразондардың супрамолекулалық кешендерінің құрылымы ^1H және ^{13}C ЯМР спектроскопиясы, сондай-ақ электронды микроскопиялық талдау арқылы зерттелді.

2.13 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін субстанциясын өндірудің зертханалық регламенті

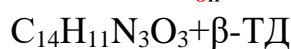
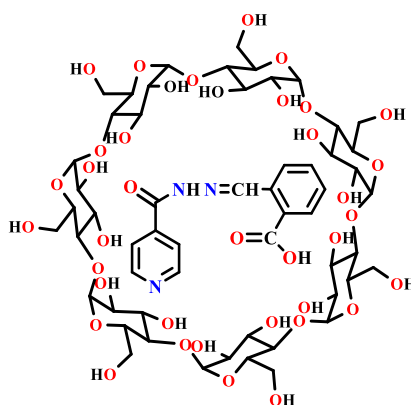
Бұл бөлімде шартты түрде «гинказон» 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін түрін алудың зертханалық регламенті әзірленген.

2.13.1 Соңғы өнімнің сипаттамасы

Өнімнің атауы: 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін түрі - шартты түрде «Гинказон».

Өнімнің негізгі мақсаты: вирусқа қарсы препаратты алуға арналған субстанция.

Өнімнің сыртқы түрі мен қасиеттерінің қысқаша сипаттамасы:
Химиялық формуласы:



Анықтама: вирусқа қарсы айқын белсенділігі бар 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы.

Сипаттама: ақ түсті, ұсақ кристалды, иіссіз ұнтақ.

Балқу температурасы: 288-310°C.

Ерігіштігі: суда, 96% этанолда және диметилсульфоксидте ериді.

Сәйкестендіру:

Субстанцияның ИҚ спектрінде 3800-ден 600 cm^{-1} -ге дейінгі аймақта, КВг таблеткасында, 3425 (NH), 1655 ($\text{CO}_{\text{амид}}$), 1608 ($\text{C}=\text{N}$), 1547 (аром.) cm^{-1} сіңіру жолақтары бар.

Ультракүлгін спектрінің 220 нм-ден 340 нм-ге дейінгі аймағында изопропил спиртіндегі субстанцияның 0,0001% ерітіндісінің максималды сіңірілімдік көрінісі 320 ± 5 нм.

ЯМР ^1H спектрі (ДМСО- d_6), δ , м.б.: (J, Гц): 7.49-7.51 (1H, м, H-15), 7.60-7.62 (1H, м, H-13), 7.80 (2H, с, H-3,5), 7.86-7.89 (1H, м, H-14), 8.02-8.05 (1H, м, H-16), 8.73 (2H, с, H-2,6), 9.18 (1H, д, H-11, $3J = 5.2$), 12.25 (1H, с, H-9), 12.08 (1H, с, H-20).

ЯМР ^{13}C спектрі (ДМСО- d_6), δ_c , м.б.: 127.27 (C-16), 130.43 (C-17), 130.88 (C-15), 131.33 (C-13), 134.88 (C-12), 122.14 (C-3,5), 148.36 (C-4), 150.83 (C-2,6), 148.36 (C-11), 162.34 (C-7), 168.55 (C-18).

COSY ЯМР спектрі: H-15↔H-13, H-15↔H-14, H-13↔H-16, H-3,5↔H-2,6.
HMQC ЯМР спектрі: H-3,5→C3,5, H-15→C-15, H-13→C-13, H-14→C-14, H-16→C-16, H-2,6→C-2,6, H-11→C-11.

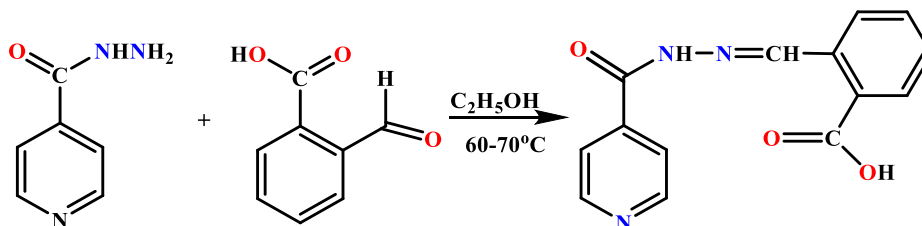
HMBC ЯМР спектрі: H-3,5→C-2,6, H-3,5→C-7; H-2,6→C-3,5, H-2,6→C-4; H-11→C-12, H-11→C-16; H-19→C-7, H-19→C-11.

Масс-спектр, m/z, (I_{салыст}, %): 270.142 (100) [M+H]⁺.

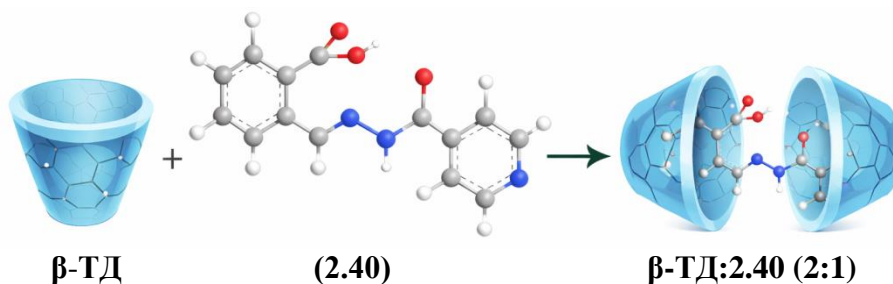
ЖТСХ: 99,214%

2.13.2 Субстанцияны өндірудің химиялық сызбасы

1 кезең

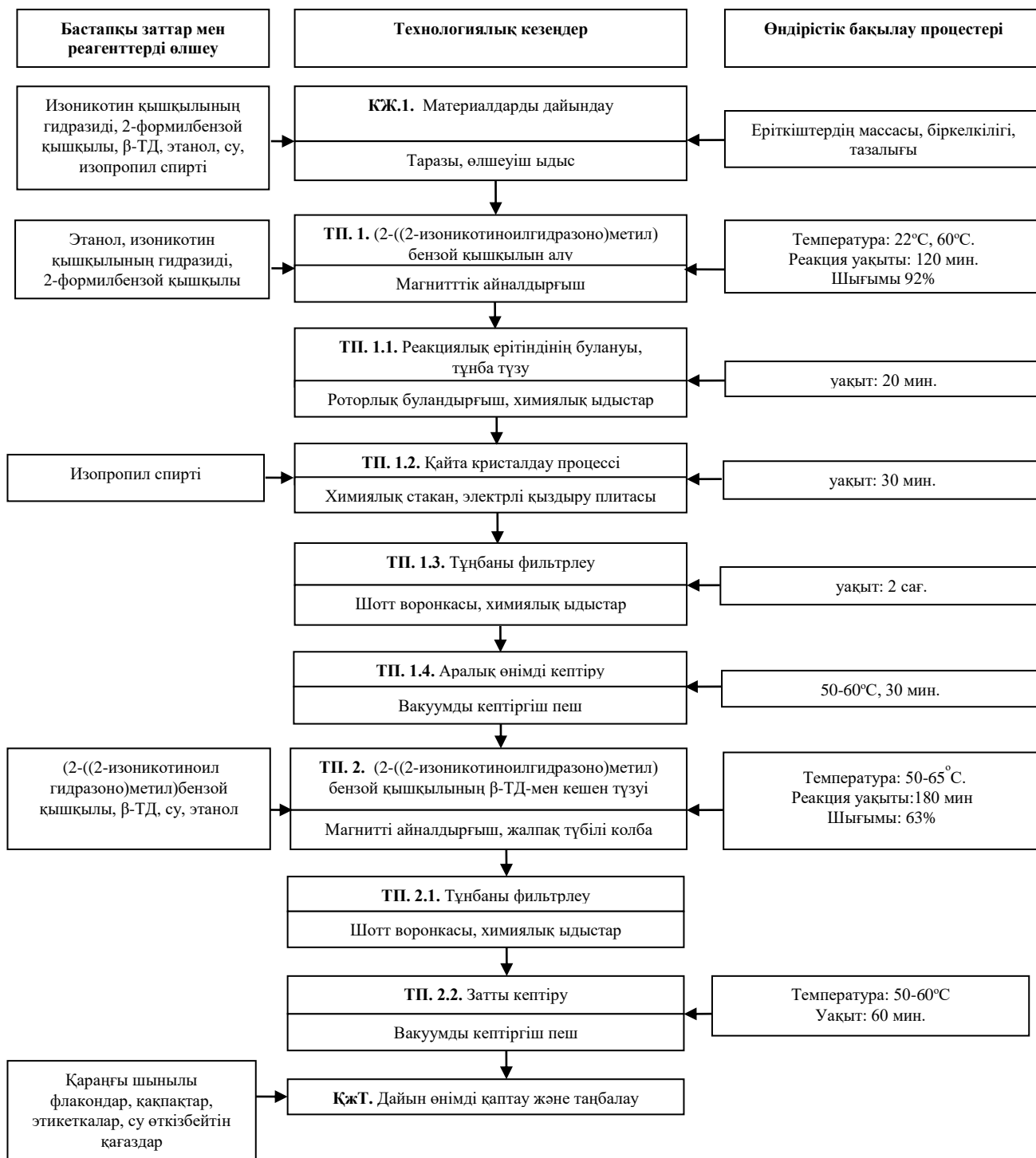


2 кезең



«Гинказонның» суда еритін түрі - изониазидтің этанолдағы ерітіндісіне 2-формилбензой қышқылының есептік мөлшерін қосу арқылы алынады. Әрі қарай (2-(2-изоникотиноилгидразо)метил)бензой қышқылының β -тұйықдекстринмен 2:1 қатынасында кешен түзілуі жүргізіледі.

2.13.3 Субстанцияны өндірудің технологиялық сызбасы



2.13.4 Технологиялық процестің сипаты

КЖ.1. Материалдарды дайындау. Синтез барысында қолданылатын реагенттер, химиялық ыдыстар және жабдықтар стандарт бойынша алдын-ала тексеріліп, дайындалады. Бастапқы реагенттер ретінде изоникотин қышқылының гидразиді, 2-формилбензой қышқылы, β -ТД, этанол, су және изопропил спирті дайындалады.

ТП.1. (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылын алу. Бастапқы кезеңде изоникотин қышқылының гидразиді және 2-формилбензой қышқылы біртекті ерітінді алынғанға дейін жалпақ түбілі колбада, қыздыру кезінде, этанолда ерітіледі. Кейін қыздырмалы магниттік айналдырғышта 60-70°C температурамен, 120 минут аралығында араластыру процесі жүргізіледі.

ТП. 1.1. Реакциялық ерітіндінің булануы, тұнбаның түзілуі. Синтез процесінен кейін реакция массасы вакуум жағдайында айналмалы роторлық буландырғыш аппаратына түседі. Булану процесінде еріткіш айдау арқылы бөлініп, ал жалпы ағында тұнба түзіледі.

ТП. 1.2. Қайта кристалдау процесі. Алынған тұнба тазарту мақсатында ыстық еріткіште (изопропил спиртінде) ерітіліп, қайта кристалдау процесі жүзеге асырылады.

ТП. 1.3. Тұнбаны фильтрлеу. Қайта кристалдау процесінен кейін тұнбаға түскен ұнтақ еріткіштен бөлініп алу мақсатында, су ағынды сорғымен жабдықталған Шотта воронкасында сүзіледі.

ТП. 1.4. Аралық өнімді кептіру. Әрі қарай, сүзілген аралық өнімнің құрамындағы қалдық еріткіштен құтылу үшін, зат вакуумды кептіргіш шкафқа жіберіледі. Кептіру процесі 50-60°C, 30 мин. аралығында жүргізіледі.

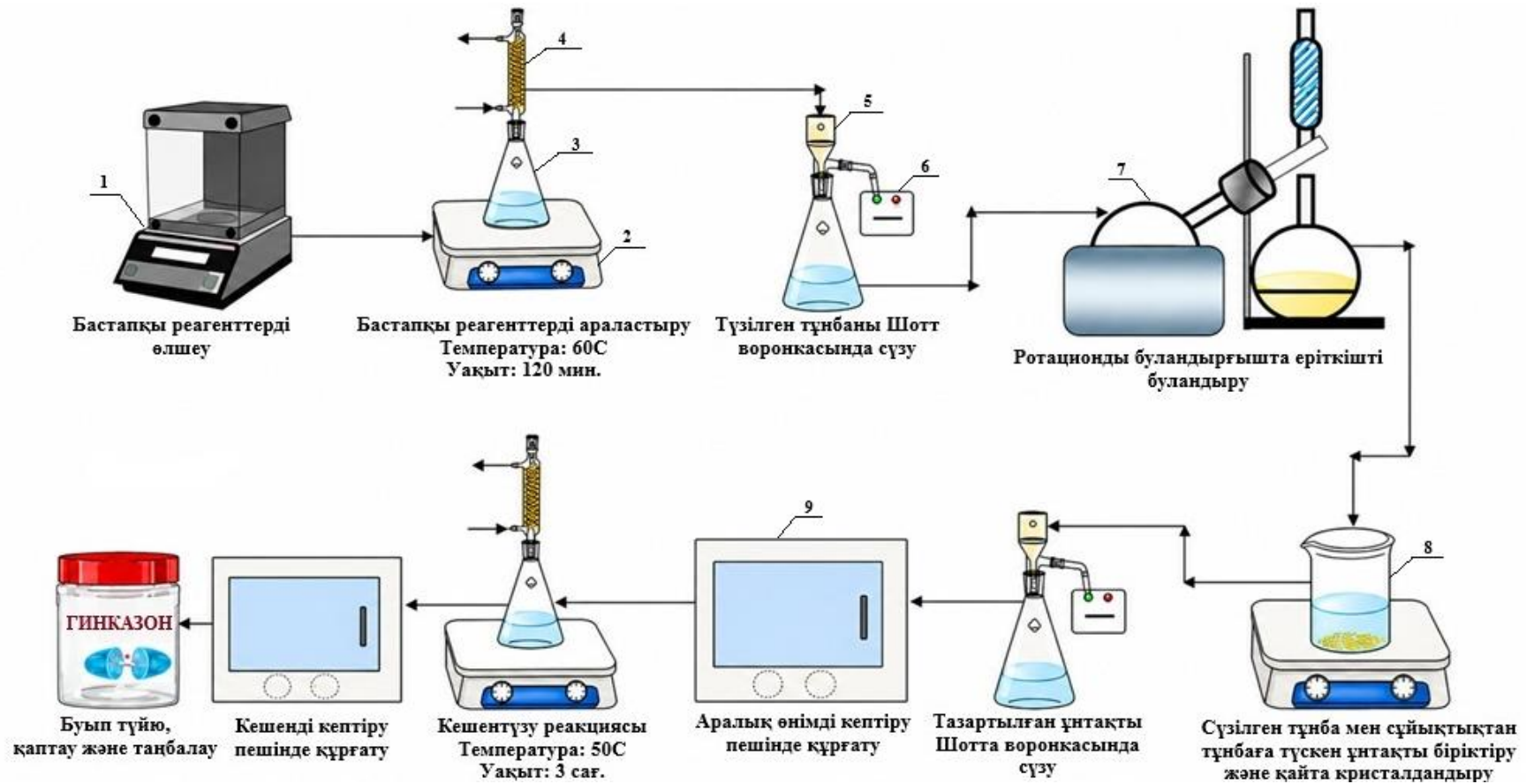
ТП. 2. (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының β -ТД-мен кешен түзуі. Алынған аралық өнім - (2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы мен β -тұйықдекстриннің кешені түзілу үшін, реагенттер су-этанол ортасында қыздыру көмегімен ерітіліп, ерітінді жалпақ түбілі колбаға жіберіледі. Кейін қыздырмалы магниттік айналдырғышта 50-65°C температурамен, 180 минут аралығында араластыру процесі жүргізіледі. Реакция салқындатылғаннан кейін мақсатты өнімнің тұнбасы пайда болады.

ТП. 2.1. Тұнбаны фильтрлеу. Түзілген тұнбаны ерітіндіден бөлу мақсатында, су ағынды сорғымен жабдықталған Шотта воронкасында сүзіледі.

ТП. 2.2. Затты кептіру. Процестің соңғы кезеңі кептіргіш шкафта жүргізіледі. Алынған өнім 50-60°C температурада 60 минут бойы тұрақты массаға дейін кептіріледі. Дайын өнім - құрғақ «Гинказон» сапалы бақылаудан кейін қаптау сатысына жіберіледі.

ҚЖТ. Дайын өнімді қаптау және таңбалау. Алынған зат қараңғы шынылы флаконға салынып, тығыз қалпақпен ылғал өтпейтіндей етіп жабылады. Этикеткада заттың мемлекеттік, орыс және ағылшын тілдеріндегі атауы, массасы, сақтау шарттары көрсетіледі.

2.13.5 «Гинказон» субстанциясын өндірудің аппаратуралық сызбасы



Сурет 25 - «Гинказон» субстанциясын өндірудің аппаратуралық сызбасы

Кесте 8 – «Гинказон» субстанциясын өндіруде қолданылған жабдықтар

Белгілеулер	Атауы	Мөлшері
1	Химиялық таразы	1
2	Магниттік айналдырғыш	3
3	Конустық колба	4
4	Тоңазытқыш	2
5	Шотта воронкасы	3
6	Вакуум	2
7	Rotavapor R-100 роторлық буландырғыш	1
8	Химиялық стакан	2
9	Вакуумды кептіргіш пеш	2

Кесте 9 – Техникалық сипаттамалары бар жабдықтар спецификациясы

Атауы	Мөлш.	Материалы	Техникалық сипаттамалары
Электронды таразы	1	-	Shimadzu, Германия. Бөліну саны 0.001.
Воронка	2	Химиялық тұрақты шыны	В-200-345 ХС, В-56-80 ХС, ГОСТ 25336-82
Қабылдағыш	2	Шыны	Сыйымдылығы – 0,2 л, портативті
Колба	1	Шыны	Колба 1-250 және колба 1-200 ГОСТ 25336-82. 13,33 гПа (10 мм.сын. бағ.) аспайтын шекті қалдық қысымға шыдамды.
Роторлық буландырғыш	2	Термиялық төзімді шыны, фторопласт	Rotavapor R-100. Өндіруші «Buchi» (Швейцария). Буландырғыш колбаның сыйымдылығы 0,5 л., айналдыру жиілігі (20-280) мин/айн.
Вакуумды кептіргіш пеш	1	-	Daihan OV-30 – жұмыс камерасы 30 л., 200°C дейін қызуы 0,5°C дейінгі дәлдікпен.
Қыздырмалы магнитті айналдырғыш	1	-	ARECF 20500551, Италия. Айналдыру жылдамдығы 0-1500 rpm, максималды температурасы 550°C.
Балку температурасын сынаушы	1	-	Stuart SMP 10, Ұлыбритания. Температураны өлшеу диапазоны: 20-350°C, жұмыс істейтін қыздыру жылдамдығы 1,2,4,6,8,10 °C/мин, Температураны анықтау дәлдігі ±0,5 °C, қуат тұтынуы 200 Вт, өлшемдері 235'340'630э
Кері шарды тоңазытқыш	1	Химиялық төзімді шыны	XIII-1-300-29/32 ХС ГОСТ 25336-82
Химиялық стакан	3	Химиялық төзімді шыны	В-1-250 ХС ГОСТ 25336-82
Сынапты термометр термоконтакт	1	Шыны	ТПК ГОСТ 9871-75. Өлшеу шектері 0-100 °C. Температура аралығы 1°C. Қателіктер ±1°C. Қуатты тұтыну мөлшері 1 Вт, желідегі қуат тұтынуы 220 В.
Зертханалық штатив	1	Тот баспайтын болат	ТУ-64-1-707-72

Кесте 10 – Субстанцияны өндіруге арналған шикізат пен материалдардың сипаттамалары

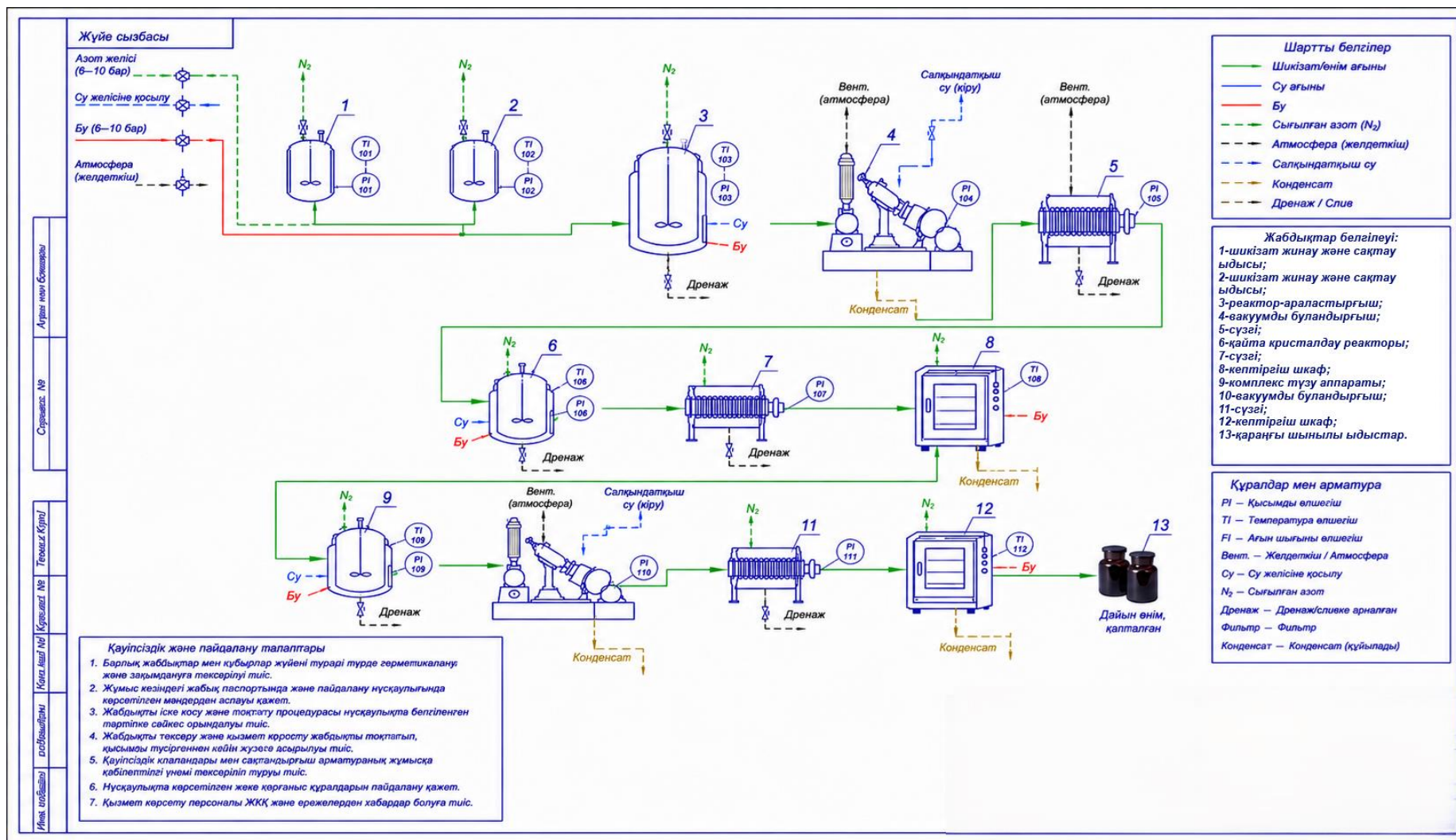
Атауы	Белгілер	Түрі немесе артикул	Тексерілуі тиіс көрсеткіштер
Этил спирті	МСТ 5962-67, ВФС РК 42–1101-07	Ректификат	Спирттің мөлшері 96%
Тазартылған су	ФС РК42-465-02	Дистилденген	Ca ²⁺ , Cl ⁻ , SO ₄ ²⁻
Фильтрлегіш қағаз	МСТ 12026-76	ФНС маркалы	Сырттық түрі
Медициналық мақта	МСТ 5556-81	Гигроскопиялық стерильді емес хирургиялық мақта	Сырттық түрі
ЖҚХ-ға арналған пластиналар		Silufol немесе аналогы	Сырттық түрі

Кесте 11 - Гинказон субстанциясының сапа спецификациясы

Сапа көрсеткіштері	Ауытқу нормалары
Сипаттамасы	Ақ түсті ұнтақ, иіссіз
Ерігіштігі	Суда, 96 % этанолда, диметилформаидте жақсы ериді
Сәйкестендіру	Субстанцияның калий бромиды таблеткасында түсірілген ИҚ спектрінде: 3425 (NH), 1655 (CO _{амид}), 1608 (C=N), 1547 (аром.) см ⁻¹ . УК спектрі: 320±2 нм.
Балқу температурасы	288-310°C.
pH	Субстанция ерітіндісінің pH мәні 4,2-4,5 аралығында
Бөгде қоспалар	0,5 % артық емес
Сандық талдау	99,2 % кем емес
Кептіргендегі масса шығыны	0,5% артық емес 1 г субстанцияны кептіргіш шкафта 50-60°C
Жалпы күл	1,0 % артық емес
Фармакологиялық әсері	Микробқа және вирусқа қарсы әсері бар
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.
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 МЕСТ 14192-96 сәйкес жүргізіледі.
Тасымалдау	МЕМСТ 17768-90 сәйкес
Сақтау	Температура 25°C аспауы керек
Сақтау мерзімі	24 ай

Субстанцияның физика-химиялық көрсеткіштері бойынша алынған нәтижелер оның тұрақтылық спецификациясын қалыптастыруға негіз болды. Аталған сипаттамалар 11-кестеде келтірілген. Зерттеу барысында келесі сапа көрсеткіштері бағаланды: белсенді субстанцияның сипаттамасы, сәйкестендіру, ерігіштік қасиеті, балқу температурасы, ерітінді рН-ының мәні, кептіру кезіндегі масса жоғалту, жалпы күл мөлшері, тазалығы және сандық құрамы.

Зерттеу барысында сақтау кезеңдерінің барлық нүктелерінде бастапқы қаптамада сақталған субстанция үлгілерінде белгіленген шарттарда құрамының тұрақты екендігі және сапа көрсеткіштері бойынша айтарлықтай өзгерістердің болмағаны анықталды. Бақыланған сапалық және сандық параметрлердің мәндері сапа спецификациясында және дәрілік заттың сапасын бақылау жөніндегі нормативтік құжаттарда белгіленген рұқсат етілген шектерден аспады. Қолданылған қаптама материалы субстанцияны сыртқы ортаның әсерлерінен тиімді қорғауды қамтамасыз ететіні дәлелденді. Алынған тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері зат құрамының ұтымды таңдалғанын, синтез технологиясының оңтайлылығын және сақтау шарттарының дұрыстығын растайды.



Сурет 26 - «Гинказон» субстанциясын өндірудің өнеркәсіптік-технологиялық процесінің сызбасын ұсыну

2.14 Синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділіктері

Синтезделген қосылыстар ЖШС «Ұлттық биотехнология орталығында» (Астана қ.), Тюмень мемлекеттік университетінде (Тюмень қ., Ресей), С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университетінде (Алматы қ.), ЖШС "Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығында" (Алматы қ.) цитоуыттылық, вирусқа және микробқа қарсы, гемореологиялық белсенділікке биологиялық сынақтардан өтті.

2.14.1 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының және оның суда еритін түрі - «Гинказонның» цитоуыттылығын зерттеу

2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының және оның суда еритін түрі - «Гинказонның» цитоуыттылығын зерттеу PhD Ж.С. Ахметкаримованың жетекшілігімен (Астана қаласы) Ұлттық биотехнология орталығында жүргізілді.

Зерттеу міндеттері: *In vitro* синтезделген қосылыстардың цитоуыттылығын бағалау.

Синтезделген қосылыстардың цитоуыттылығын бағалау адамның дермальды фибробластында МТТ әдісімен жүргізілді. Зерттеу үшін қосылыстардың ағынды ерітінділері және олардың дәйекті сұйылтулары қолданылды (1:1, 1:2, 1:4, 1:8 және 1:16). Жасушаларды инкубациялағаннан кейін зерттелетін үлгілері бар 570 НМ толқын ұзындығында оптикалық тығыздық анықталды.

Кесте 12 – 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (2.40) және оның суда еритін түрі - «Гинказонның» (2.78) цитоуыттылығын бағалау нәтижелері

Қосылыс/конц.	Оптикалық тығыздық, 570 нм	
	2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (2.40)	2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының суда еритін кешені (2.78)
1 (1:1)	0,0778	0,2896
2 (1:2)	0,0716	0,3798
3 (1:4)	0,8498	0,2267
4 (1:8)	1,0815	0,6919
5 (1:16)	0,6142	1,0238
Бақылау	0,6097	0,6097

Алынған нәтижелер жасушалардың метаболикалық белсенділігі мен өміршеңдігінің деңгейін көрсетеді. Зерттеу нәтижесінде алынған қосылыстар барлық тексерілген концентрацияларда жасушаларға айтарлықтай уытты әсер көрсетпеді, яғни цитоүйлесімділігі қанағаттанарлық болды. (2.40) және (2.78) қосылыстарының оптикалық тығыздық мәндері бақылау үлгісімен шамалас немесе одан жоғары болды. Әсіресе (2.78) қосылысында жоғары сұйылту кезінде жасушалардың өміршеңдігі ең жоғары деңгейде байқалды.

Синтезделген қосылыстардың алдын ала қауіпсіздігін бағалау зерттелген концентрация диапазонында адам дермалық фибробласт дақылдарына айтарлықтай цитотоксикалық әсерлердің жоқтығын көрсетті. Барлық жағдайларда жасушалардың тіршілік қабілеті бақылау тобының 80%-дан астамында қалды. Бұл нәтижелер қосылыстардың жақсы цитоүйлесімділігін көрсетеді және олардың биологиялық белсенділігі мен қауіпсіздігін одан әрі зерттеу үшін перспективалы кандидаттар болуы мүмкін екенін көрсетеді.

2.14.2 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылы гидразондарының микробқа қарсы белсенділігі

Синтезделген қосылыстардың (2.5), (2.8)-(2.10), (2.70) микробқа қарсы белсенділігі Ресей Федерациясының Тюмень мемлекеттік университетінде б.ғ.к. Васильченко А.С. жетекшілігімен зерттелді.

Зерттеу нысандары:

- 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (2.5, МН-0);
- N-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотингидразиді (2.9, МН-2);
- N-(5-бром-2-гидроксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотингидразиді (2.8, МН-3);
- 2-((2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)гидразоно)метил)бензой қышқылы (2.10, МН-4);
- 2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)-N-фенилгидразинкарботиоамид (2.70, МН-5).

Зерттеу міндеттері: штаммдарға қатысты 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид пен оның негізіндегі 4 гидразонның микробқа қарсы белсенділігін анықтау грам-оң *S. aureus* 209p, *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *B. cereus* IP 5832, грам-теріс *E. coli* K12, *P. carotovorum* VKM B-1247, ашытқы тәрізді саңырауқұлақ *C. albicans* ATCC 10231 және *A. niger* INA 007760 зең саңырауқұлағы агарға диффузия әдісімен анықтау.

Кесте 13 – 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылы гидразондарының микробқа қарсы белсенділігі

Бактериялар	Парам. ¹	Қосылыстар					Бақылау
		2.5	2.8	2.9	2.10	2.70	
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	GI	–	–	+	+	+	–
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC29923	GI	–	–	–	+	+	–
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	GI	–	–	–	–	+	–
<i>Enterococcus faecium</i> 79 OSAU	GI	–	–	–	–	–	–
<i>Bacillus cereus</i> IP 5832	GI	+	+	+	+	+	–
<i>Escherichia coli</i> K12	GI	–	–	–	–	–	–
<i>Pectobacterium carotovorum</i> VKM-B-1247	GI	+	–	+	+	+	–
	QQ	–	–	–		+	–

Ескерту: + өсуді тежеу – өсуді тежеу болмайды

Үлгілердің микробқа қарсы белсенділігін зерттеу заттардың штамдарына қатысты жүргізілді: диффузия әдісі бойынша грам-позитивті *S. aureus* 209P, *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *B. cereus* IP 5832, грам-теріс *E. coli* K12, *P. carotovorum* ВКМ В-1247, ашытқы тәрізді саңырауқұлақ *C. albicans* ATCC 10231 және зең саңырауқұлағы *A. niger* INA 007760 агарға диффузия әдісімен. Бактериялар үшін LB ортасы (триптон - 10 г/л; ашытқы сығындысы - 5 г/л; натрий хлориді - 5 г/л) *C. albicans* үшін Сабуро ортасы (декстроза 40 г/л; пептон - 10 г/л), *A. Niger* картоп-глюкоза агарында өсірілді (картоп сығындысы 0,23 л; глюкоза - 20 г / л; тазартылған су-0,77 л). Зерттелетін заттар 100% ДМСО-да ерітілген. Заттардың концентрациясы-5 мг/мл.

Осылайша, жүргізілген зерттеулер нәтижесінде сыналатын бес заттың (2.5), (2.8)-(2.10), (2.70) микробқа қарсы белсенділігі бар екендігі анықталды. *S. aureus* 209р штамдарына қатысты белсенділік (2.8), (2.10) және (2.70) көрсетті. *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis* (2.10) және (2.70) қатысты. На *E. coli* K12, *E. Faecium* және *C. albicans* ATC 10231 заттар белсенділікті көрсетпеді. Сынақ штаммына *carotovorum* ВКМ В-1247 және *B. cereus* IP 5832 белсенділігі барлық заттарда көрсетті. Зат (2.70) *A. niger* INA 007760 өсуін тежейді.

2.14.3 Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының және нафтилтиосемикарбазидтердің вирусқа қарсы белсенділігін зерттеу

Алынған никотин, изоникотин, гидроксибензой қышқылдарының және құрамында нафтил бар тиосемикарбазидтердің жаңа гидразондары «Микробиология және вирусология ҒӨО» ЖШС (Алматы қ.) б.ғ. д., проф. А.П. Богоявленскийдің басшылығымен вирусқа қарсы белсенділікке скринингтік биологиялық сынақтардан өтті.

Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразондарының антивирустық белсенділігі.

Зерттеу нысандары:

- 2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.40, Nur 10);
- 2-((2-никотиноилгидразоно)метил) бензой қышқылы (2.18, Nur 12);
- 2-((2-(2-гидроксибензойл)гидразоно)метил) бензой қышқылы (2.43, Nur 14);
- 2-((2-(4-гидроксибензойл)гидразоно)метил)бензой қышқылы (2.44, Nur 15);

Вирусты тежейтін белсенділікті анықтау үшін тұмау вирусының штамдары алынды: А/Алматы/8/98 (H3N2); А/Владивосток/2/09 (H1N1). Қосылыстардың вирусты тежейтін белсенділігі (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) ХТИ анықтау үшін 0,0016%-дан 0,2%-ға дейінгі концентрацияда зерттелді, бұл тауық эмбрионына 0,003-0,4 мг (0,06-8 мг/кг) дозаларына сәйкес келеді (кесте 14). Алынған деректерді талдаудан тек (2.44) қосылысы вирусты тежейтін қасиеттерге ие емес екендігі шығады. Қалған қосылыстар (2.18), (2.40), (2.43) олар одан әрі зерттеу үшін перспектива тудыратын ХТ индексімен сипатталады. (2.18), (2.43) қосылыстар ұйты қасиеттерді көрсетпейтіні анықталды.

Кесте 14 – (2.18), (2.40), (2.43) және (2.44) қосылыстарының тұмау вирустарына қатысты тежеуші белсенділігі

Қосылыстар және ішкі шифрлері	Препараттардың химиялық терапевті индексі	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
(2.40, Nur 10)	65,0	70,0
(2.18, Nur 12)	30,0	28,0
(2.43, Nur 14)	35,0	32,0
(2.44, Nur 15)	<1,0	<1,0
Тамифлю	29,9	30
Ремантадин	10.3	11

Жаңа заттардың вирусты тежеуші белсенділігі (2.40), (2.43) коммерциялық препараттардың терапевтік индексімен салыстыруға болады, ал қосылыс (2.40) тамифлю мен ремантадиннен екі есе жоғары (кесте 14).

Осылайша, жүргізілген фармакологиялық зерттеулердің нәтижесінде жаңа қосылыстар үлгілерінің (2.18), (2.40), (2.43) вирус-ингибиторлық қасиеттерін клиникалық, алдына-ала клиникалық зерттеуге және тұмауға қарсы препараттардың зертханалық регламенттерін одан әрі әзірлеу үшін пайдалануға арналған субстрат ретінде перспективалы үлгілері көрсетілген.

Нафтил тиосемикарбазидтердің антивирустық белсенділігі.

Зерттеу нысандары:

- 2-изоникотинол-N-(нафтален-1-ил)гидразино-1-карботиоамид (2.71, NMS-12);
- N-(нафтален-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.72, НСП-2С);
- 2-(4-гидроксибензоил)-N-(нафтален-1-ил)-гидразино-1-карботиоамид (2.73, NS-20).

Вирустың өсуін тежеу белсенділігі әртүрлі антигендік құрылымы бар тұмау вирусы штамдары арқылы зерттелді: А/Алматы/8/98 (H3N2) және А/Владивосток/2/09 (H1N1). Препараттардың әсері 0,0016-0,2% концентрация аралығында бағаланды. Бұл тауық эмбрионына шаққанда 0,003-0,4 мг (0,06-8 мг/кг) дозаларға сәйкес келеді (кесте 15).

Кесте 15 – Тұмау вирустарына қатысты (2.71)-(2.73) қосылыстарының вирусты тежеу белсенділігі

Қосылыстар	Препараттардың химиялық терапевті индексі	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
2.71 (NMS-12)	12	15
2.72 (НСП 2С)	2	5
2.73 (NS-20)	25	40
Тамифлю		
Ремантадин	10.3	11

Зерттеу нәтижесінде (2.71) және (2.73) қосылыстарының айқын вирусқа қарсы белсенділіктері анықталды. Аталған қосылыстардың химиялық терапевтивтік индекстары коммерциялық препараттармен салыстырылды.

2.14.4 Никотин, изоникотин және 4 - гидроксibenзой қышқылдары нафтилтиосемикарбазидтерінің гемореологиялық белсенділігін зерттеу

Синтезделген жаңа қосылыстардың гемореологиялық белсенділігі Ұлттық биотехнология орталығында зерттелді.

Зерттеу объектілері:

- N-(Нафтаден-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.71, НСП-1);
- N-(Нафтаден-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.72, НСП-2С);
- 2-(4-гидроксibenзоил)-N-(нафтаден-1-ил)-гидразино-1-карботиоамид (2.73, NS-20).

Зерттеудің мақсаты: ұсынылған үлгілердің *in vitro* гипертұтқырлығын қан моделінде гемореологиялық белсенділігін бағалау.

Зерттелетін үлгілердің гемореологиялық белсенділігін бастапқы бағалау үшін *in vitro* моделі қолданылды, ол қанның гипертұтқырлығы негізінде жасалды, нақтырақ айтқанда, қан үлгілерін жоғары температурада инкубациялау әдісі. Эксперимент барысында қанды 43,0°C температурада 60 минут бойы инкубациялады, бұл эритроциттердің агрегатталуы күшейіп, олардың деформациялану қабілеті төмендегендіктен, қанның тұтқырлығын арттырды. Қанның тұтқырлығы Brookfield DV2T ротациялық вискозиметрі арқылы әртүрлі шпиндель айналу жылдамдықтарында (40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 с⁻¹) өлшенді. Қан үлгілері Wistar тұқымды еркек тышқандардан алынды, бастапқы тұтқырлық көрсеткіштері анықталды. Содан кейін үлгілерді зерттелетін заттармен (10⁻⁴ г/мл концентрацияда) ДМСО ортасында 43,0°C температурада 60 минут бойы инкубациялады. Бақылау үлгілері ретінде тек эквиобъемді ДМСО қосылған қан қолданылды. Қан инкубациясы кезінде қанның жоғары тұтқырлық жағдайы қайта қалпына келтірілді, бұл осы модельдің гемореологиялық қасиеттерді бағалауда тиімді екенін көрсетті.

Эксперимент нәтижелері бойынша 43°C температурада 60 минут бойы инкубацияланған қан, шпиндельдің 2-60 с⁻¹ аралығындағы әртүрлі жылдамдықтарында тұтқырлығының айқын артуын көрсетті. Бұл гипертұтқырлық күйінің пайда болғанын білдіреді. Алынған деректер *in vitro* жағдайындағы гипертұтқыр қан моделінің тұрақты екенін және оны гемореологиялық белсенділікті бағалауда қолдануға болатынын растады.

Үш үлгінің зерттелуі олардың тек біреуі (NS-20) қан тұтқырлығын төмендететін әсер көрсеткенін анықтады. Қалған екі үлгіде айтарлықтай белсенділік байқалмады. Бақылау ретінде алынған пентоксифиллин стандартты гемореологиялық әсерін көрсетті, бұл модельдің дұрыс жұмыс істейтінін дәлелдейді. Нәтижелер қанның реологиялық қасиеттеріне ықпал ететін перспективалы қосылыстарды таңдауға мүмкіндік береді.

Кесте 16 – үлгілердің (2.71) - (2.73) қанның тұтқырлығына әсері

Зерттелетін көрсеткіш	Шпиндельдің әртүрлі айналу жылдамдығындағы қанның тұтқырлығы (мПа*с), айн / мин							
	2	4	6	8	12	20	40	60
N-(Нафтален-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.71, НСП-1)								
Бастапқы тұтқырлық, n=2	3,74±0,04	3,16±0,02	2,59±0,03	1,88±0,03	1,5±0,06	1,08±0,03	0,99±0,01	0,93±0,01
Бақылауда 1 сағаттан кейін қанның тұтқырлығы, n=4	5,62±0,17 p1=0,004	4,2±0,07 p1=0,0012	3,17±0,13 p1=0,0758	2,68±0,05 p1=0,0013	2,25±0,05 p1=0,0020	1,97±0,02 p1=0,00002	1,28±0,02 p1=0,029	1,08±0,02 p1=0,0196
1 сағаттық сынамадан кейін қанның тұтқырлығы 1, n=4	6,48±0,14 p1=0,0004 p2=0,0193	4,56±0,06 p1=0,0002 p2=0,0185	3,58±0,04 p1=0,0001 p2=0,0508	2,93±0,02 p1=0,0001 p2=0,0207	2,4±0,03 p1=0,0001 p2=0,0625	2,1±0,03 p1=0,00001 p2=0,0163	1,5±0,03 p1=0,0004 p2=0,0021	1,2±0,01 p1=0,00008 p2=0,0072
N(Нафтален-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.72, НСП-2С)								
Бастапқы тұтқырлық, n=2	4,72±0,16	3,47±0,29	2,89±0,24	2,47±0,02	1,92±0,16	1,53±0,21	0,64±0,09	0,23±0,08
Бақылауда 1 сағаттан кейін қанның тұтқырлығы, n=4	5,56±0,28 p1=0,1830	4,55±0,14 p1=0,0308	3,68±0,09 p1=0,0361	3,2±0,03 p1=0,0001	2,51±0,16 p1=0,1301	2,27±0,17 p1=0,1079	1,41±0,12 p1=0,0293	0,97±0,14 p1=0,0481
1 сағаттық сынамадан кейін қанның тұтқырлығы 2, n=4	7,15±0,04 p1=0,0001 p2=0,0036	5,31±0,06 p1=0,0017 p2=0,0060	4,24±0,02 p1=0,0019 p2=0,0031	3,55±0,03 p1=0,0001 p2=0,0005	3,19±0,01 p1=0,0004 p2=0,0125	2,39±0,08 p1=0,0158 p2=0,6103	2,01±0,07 p1=0,0006 p2=0,0126	1,4±0,04 p1=0,0002 p2=0,0626
2-(4-гидроксibenзоил)-N-(нафтален-1-ил)-гидразино-1-карботиоамид (2.73, NS-20)								
Бастапқы тұтқырлық, n=2	4,9±0,63	3,54±0,24	2,98±0,10	2,47±0,02	2,07±0,04	1,52±0,12	1,13±0,09	0,99±0,10
Бақылауда 1 сағаттан кейін қанның тұтқырлығы, n=4	6,64±0,19 p1=0,0408	4,6±0,30 p1=0,1404	3,63±0,24 p1=0,2209	3,01±0,14 p1=0,1071	2,43±0,11 p1=0,1546	2,04±0,11 p1=0,0747	1,41±0,11 p1=0,2442	1,18±0,06 p1=0,2159
1 сағаттық сынамадан кейін қанның тұтқырлығы 4, n=4	6,29±0,23 p1=0,0929 p2=0,3657	4,37±0,19 p1=0,1044 p2=0,6127	3,47±0,14 p1=0,1499 p2=0,6610	2,96±0,13 p1=0,1149 p2=0,8313	2,47±0,10 p1=0,0969 p2=0,8554	1,97±0,09 p1=0,0662 p2=0,6951	1,28±0,08 p1=0,4175 p2=0,4615	1,05±0,06 p1=0,6673 p2=0,2688
Ескерту: n - топтағы сынама саны; p-маңыздылық деңгейі; p1<0,05-бастапқы мәндермен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтар; p2<0,05-бақылау үлгілеріндегі сәйкес мәндермен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтар								

3 ТӘЖІРИБЕЛІК БӨЛІМ

3.1 Қолданылатын аспаптық және биологиялық зерттеу әдістері

Жаңа қосылыстардың **ИК спектрлері** KBr кристалдарын пайдаланып FSM-1201 құралында жазылды.

^1H және ^{13}C ЯМР спектрлері DMSO- d_6 және CDCl_3 еріткіштерін пайдаланып JNM-ECA Jeol 400 құралдарында (жиілігі сәйкесінше 399,78 және 100,53 МГц) жазылды. Химиялық ығысулар дейтерленген еріткіштің қалдық протондарының немесе көміртек атомдарының сигналдарына қатысты өлшенді (Шоқан Уәлиханов атындағы Көкшетау университеті).

Қосылыстардың **химиялық тазалығы** және реакция барысы Silufol UV-254 пластиналарындағы ЖҚХ арқылы бақыланды; анықтау йод буымен жүргізілді, сонымен қатар ЖТСХ әдісі қолданылды.

Балқу температурасы SMP10 құралында анықталды.

Жаңа қосылыстардың **масс-спектрометриялық** талдауын Тюмень мемлекеттік университетінде химия ғылымдарының докторы, проф. И.В. Кулаков (Ресей) жүргізді.

Қосылыстардың **рентгендік дифракциялық** талдауын Ташкенттегі Садыков атындағы Биоорганикалық химия институтында х.ғ.д. С.А.Талиповпен бірлесіп жүргізілді.

Элементтік талдау Eurovector Elemental Analyzer (EuroEA-300) құрылғысында (Қарағанды техникалық университеті, Қарағанды) жүргізілді.

2-метил-5-нитро-6-фенил-никотин қышқылы гидразондарының **микробқа қарсы белсенділігі** Тюмень мемлекеттік университетінің (Ресей, Тюмень) микробқа қарсы төзімділікті зерттеу зертханасында, б.ғ.к. А.С. Васильченконың жетекшілігімен зерттелді.

Жаңа гидразондардың **вирусқа қарсы** белсенділігі Микробиология және вирусология ғылыми-өндірістік орталығында (Алматы) б.ғ.д., проф. А.П. Богоявленскийдің жетекшілігімен зерттелді.

Қосылыстардың **цитоуыттылық және гемореологиялық белсенділіктері** Ұлттық биотехнология орталығында, х.ғ.к. Ж.С. Ахметкаримованың (Астана) жетекшілігімен анықталды.

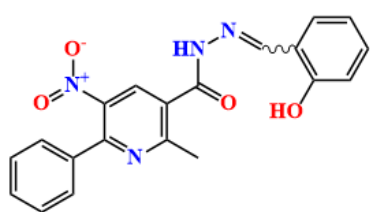
3.2 Қосылыстарды синтездеу әдістері

3.2.1 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының жаңа гидразондарын синтездеу әдістері

(2.7)-(2.16) қосылыстарын синтездеудің жалпы әдістері. 10 мл этанолдағы 0,5 г (1,8 ммоль) (2.6) қосылысы ерітіндісіне үздіксіз араластыра отырып, 1,8 ммоль тиісті хош иісті альдегид қосылады. Реакция қоспасы 60-70°C температурада 6 сағат бойы араласады, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындатылады. Алынған шикі өнім сүзіледі, суық спиртпен жуылады және кептіріледі. Қосылыстың тазалығын жақсарту үшін тұнба изопропанолдан бірнеше рет қайта кристалданады.

(*E*-,*Z*-)-*N'*-(2-гидроксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид

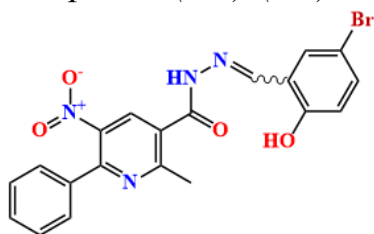
(2.7). Ақ кристалдар (0,54 г, 76%), б.т. 272-273°C. ИҚ-спектр, ν , cm^{-1} : 694; 760;



856; 964; 1034; 1150; 1204; 1273; 1300; 1365, 1508; 1439; 1551; 1636 (C=N); 1659 (C=O); 2851; 2920; 3052; 3229 (N-H); 3420 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,28 (уш с, Н, NH), 11,00 (уш с, Н, OH), 8,65 (с, 0,75, =CH (*E*-)), 8,56 (с, 0,75, Н-4 (*E*-)), 8,52 (с, 0,25, =CH (*Z*-)), 8,45 (с, 0,25, Н-4 (*Z*-)), 7,45-7,65 (м, 5Н, Ph),

7,17-7,40 (м, 2Н, Н-4",6" Ar (*E*- + *Z*-)), 6,90-7,00 (м, 2Н, Н-3",5" Ar (*E*- + *Z*-)), 2,74 (с, 2,2 Н, CH_3 (*E*-)), 2,60 (с, 0,8Н, CH_3 (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMCO-d_6) δ 167,167,1 (C=O), 161,4, 160,3, 157,5 (C-2" Ar), 151,7 (C-6 (*E*-)), 150,9 (C-6 (*Z*-)), 148,6 (CH=), 143,5 (C-5 (*Z*-)), 143,3 (C-5 (*E*-)), 136,0 (C-3 (*Z*-)), 135,9 (C-3 (*E*-)), 132,5 (C-4 (*E*-)), 132,4 (C-4 (*Z*-)), 131,8 (C-4" Ar (*E*-)), 131,5 (C-4" Ar (*Z*-)), 129,9 (C-1' Ph (*E*-)), 129,7 (C-1' Ph (*Z*-)), 129,1 (C-4'Ph), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,1 (C-2',6' Ph), 119,5 (C-5" Ar), 118,7 (C-1" Ar), 116,4 (C-3" Ar), 23,1 (CH_3 (*E*-)), 22,9 (CH_3 (*Z*-)). Есептелді: С, 63,82; Н, 4,28; N, 14,89. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$. Табылды: С, 63,31; Н, 4,14; N, 14,77.

(*E*-,*Z*-)-*N'*-(5-бром-2-гидроксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (7:3) (2.8). Ақ кристалдар (0,85 г, 97%), б.т. 286-288°C. ИҚ-спектр,

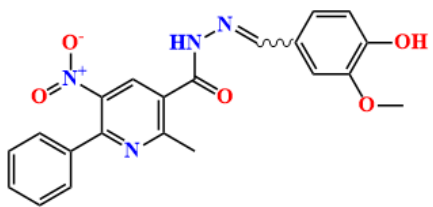


ν , cm^{-1} : 628 (C-Br); 694; 760; 834; 910; 976; 1030; 1115; 1154; 1188; 1273; 1343, 1551 ($-\text{NO}_2$); 1443; 1474; 1508; 1601 (C=N); 1659 (C=O); 2855; 2924; 3036; 3198; 3333 (-OH). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,13 (уш с, 1Н, NH), 9,64 (уш с, 1Н, OH), 8,58 (с, 0,7Н, Н-4 (*E*-)), 8,48 (с, 0,3Н, Н-4 (*Z*-)), 8,48 (с,

0,7Н, =CH (*E*-)), 8,32 (с, 0,3Н, =CH (*Z*-)), 7,81 (с, 0,7Н, Н-6" Ar (*E*-)), 7,48-7,55 (м, 5Н Ph, 0,3Н, Н-6" Ar (*Z*-)), 7,42 (д, 0,7Н, $J = 7,8$ Гц, Н-4" Ar (*E*-)), 7,35 (д, 0,3Н, $J = 8,0$ Гц, Н-4" Ar (*Z*-)), 6,89 (д, 0,7Н, $J = 8,7$ Гц, Н-3" Ar (*E*-)), 6,80 (д, 0,3Н, $J = 8,9$ Гц, Н-3" Ar (*Z*-)), 2,70 (с, 2Н, CH_3 (*E*-)), 2,57 (с, 1Н, CH_3 (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMCO-d_6) δ 167,9 (C=O), 162,0, 160,6, 152,1, 146,4 (*Z*-), 143,5 (*Z*-), 139,1 (*Z*-), 136,1 (*E*-), 134,4 (*Z*-), 132,8 (*E*-), 130,3 (*Z*-), 129,0 (2C), 128,4

(2C), 128,3, 125,3, 121,5, 119,0 (E-), 110,9 (Z-), 23,4 (CH₃). Есептелді: С, 52.76; Н, 3.32; N, 12.31. C₂₀H₁₅BrN₄O₄. Табылды: С, 53.04; Н, 3.14; N, 12.24.

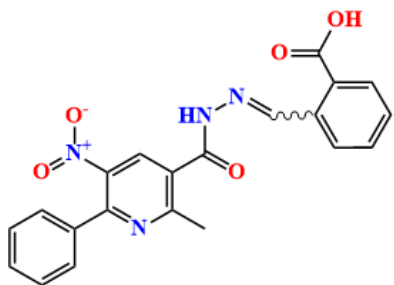
(E-,Z-)-N'-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (2.9). Ақ кристалдар (0,62 г, 80%), б.т. 260-262°C. ИҚ-спектр, ν ,



см⁻¹: 694; 756; 899; 868; 1026; 1165 (-OCH₃); 1208; 1277; 1346, 1512 (-NO₂); 1555; 1601 (C=N); 1655 (C=O); 2361; 2855 (-OCH₃); 2928; 3059; 3210 (N-H); 3433 (-OH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11.98 (уш с, 1H, NH), 9.81 (уш с, 1H, OH), 8.53 (с, 0.7H, H-4 (E-)), 8.48 (с, 0.3H, H-4 (Z-)), 8.17 (с, 0.7H, =CH (E-)), 7.99 (с, 0.3H, =CH (Z-)),

7.38 (с, 1H, H-2'' Ar), 7.42-7.59 (м, 5H, Ph), 6.93-7.17 (м, 1H, H-6'', Ar (E- + Z-)), 6.85 (уш с, 0.7H, H-5'' (E-) Ar), 6.75 (уш.с., 0.3H, H-5'' (Z-) Ar), 3.81 (с, 3H, OH₃), 2,68 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,3 (C=O (E-)), 167,2 (C=O (Z-)), 161,9, 160,3, 151,9, 149,7 (E-), 149,6 (Z-), 148,4 (E-), 148,2 (Z-), 143,6 (E-), 143,5 (Z-), 136,3 (Z-), 136,2 (E-), 133,1 (Z-), 132,5 (E-), 130,2 (E-), 130,1 (Z-), 129,5, 129,0 (2C), 128,3 (2C), 125,5, 123,0, 115,7, 109,3 (E-), 109,0 (Z-), 55,8 (OCH₃ (E-)), 55.3 (OCH₃ (Z-)), 23,2 (CH₃). Есептелді: С, 62.06; Н, 4.46; N, 13.79. C₂₁H₁₈N₄O₅. Табылды: С, 62.49; Н, 4.23; N, 13.96.

(E-,Z-)-2-((2-(2-Метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)гидразо)метил)бензой қышқылы (2.10). Ақ кристалдар (0,66 г, 86%), б.т. 235-237°C. ИҚ-спектр, ν , см⁻¹:

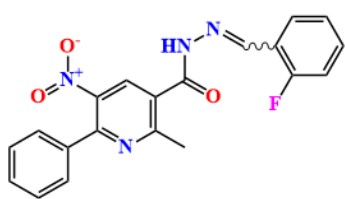


691; 752; 833; 922; 945; 1034; 1076; 1154; 1281; 1350; 1520; 1393; 1451; 1551; 1601 (C=N); 1678 (C=O); 2508; 2635; 2928; 2962; 3052; 3437 (-OH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,36 (уш с, 0,35H, NH (Z-)), 12,32 (уш с, 0,65H, NH (E-)), 9,07 (с, 0,7H, =CH (E-)), 8,87 (с, 0,3H, =CH (Z-)), 8,58 (с, 0,7H, H-4 (E-)), 8,48 (с, 0,3H, H-4 (Z-)), 8,10 (д, 0,7H, J = 6,8 Гц, H-3'' Ar (E-)), 7,84 (д, 0,3H, J = 6,7 Гц, H-3'' Ar (Z-)), 7,91 (д,

0,7H, J = 7,4 Гц, H-6'' Ar (E-)), 7,66 (д, 0,3H, J = 6,9 Гц, H-6'' Ar (Z-)), 7,64 (т, 0,7H, J = 5,9 Гц, H-5' Ar (E-)), 7,46-7,56 (м, 5H, Ph, 1H, H-4'' Ar (E- + Z-), 0,3H, H-5'' Ar (Z-)), 2,70 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,59 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 168,4 (E-), 168,3 (Z-), 162,4, 160,5, 152,0 (E-), 151,3 (Z-), 148,2, 143,7 (Z-), 143,6 (E-), 136,2 (Z-), 136,1 (E-), 134,4 (E-), 134,2 (Z-), 132,9 (Z-), 132,8 (E-), 132,5 (E-), 132,4 (Z-), 131,1 (E-), 131,0 (Z-), 130,8 (E-), 130,7 (Z-), 130,5, 130,3 (E-), 130,2 (Z-), 129,2, 129,1 (1C (E-)), 129,0 (3C (Z-)), 128,43 (1C (Z-)), 128,37 (3C (E-)), 127,1 (E-), 126,6 (Z-, 23,3 (CH₃ (E-)), 23,2 (CH₃ (Z-)). Есептелді: С, 62.37; Н, 3,99; N, 13.86. C₂₁H₁₆N₄O₅. Табылды: С, 62.28; Н, 4.15; N, 13.95.

(E,Z)-N'-(2-Фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид

(2.11). Ақ кристалдар (0,52 г, 74%), б.т. 283-285°C. ИҚ-спектр, ν , cm^{-1} : 698; 760; 772; 837; 887; 937; 961; 1061; 1096 (C-F); 1300; 1343, 1520 (-NO₂); 1370; 1451;

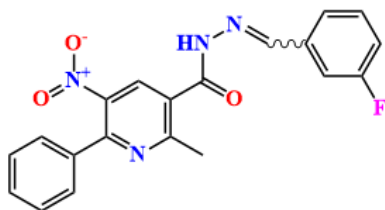


1481; 1551; 1598 г. (C=N); 1651 (C=O); 1709; 2855; 2924; 2924; 2967; 3168; 3275 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,23 (уш с, 1H, NH), 8,65 (уш с, 0,6 H, =CH (E-)), 8,53 (уш с, 1 H, H-4 (E- + Z-)), 8,34 (бр с, 0,4 H, =CH (Z-)), 7,19-7,96 (м, 9H, 5H, Ph, H-2', 3', 4', 5' Ar (E- + Z-)), 2,72 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,59 (с, 1H, CH₃ (Z-

)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,4 (C=O), 160,9 (д, 1J_{13C-Ф} = 145 Гц, C-2"), 159,7, 158,5, 151,7, 143,4, 141,5, 138,4, 135,8, 132,75 (д, 3J_{13C-Ф} = 8,6 Гц, C-4" Ar), 132,5 (E- + Z-), 129,95 (д, 3J_{13C-Ф} = 9,6 Гц, C-6" Ar), 128,9, 128,7 (C-3',5' Ph), 128,1 (C-2',6' Ph), 125,1 (Z- + E-), 121,4 (д, 2 J_{13C-Ф} = 26 Гц, C-1"), 116,14 (д, 1J_{13C-Ф} = 22 Гц, C-3"), 23,1 (CH₃). Есептелді: С, 63.49; Н, 4.00; N, 14.81. C₂₀H₁₅FN₄O₃. Табылды: С, 63.72; Н, 4,27; N, 14.65.

(E,Z)-N'-(3-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид

(2.12). Ақ кристалдар (0,48 г, 68%), б.т. 257-259°C. ИҚ-спектр, ν , cm^{-1} : 691; 760;

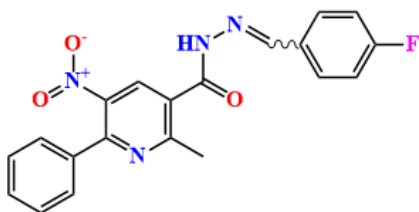


837; 868; 980; 1134 (C-F); 1269; 1300; 1343, 1555 (-NO₂); 1443; 1516; 1612 (C=N); 1663 (C=O); 1740; 2338; 2361; 2859; 2924; 3063; 3198; 3275 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,24 (уш с, 1H, NH), 8,58 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,49 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (Z-)),

7,18-7,57 (м, 9H, 5H Ph, H-2',3',4',6' Ar (E- + Z-)), 2,71 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,7 (C=O), 161,4 (C-2 (E-)), 161,3 (C-2 (Z-)), 161,3 (д, 1J_{13C-Ф} = 187 Гц, C-4"), 158,8, 152,0 (E-), 151,3 (Z-), 147,8, 144,3 (E-), 143,5 (Z-), 136,58 (д, 3J_{13C-Ф} = 8 Гц, C-1" Ar), 136,1 (Z-), 136,0 (E-), 133,0 (C-4 (Z-)), 132,6 (C-4 (E-)), 131,27 (д, 3J_{13C-Ф} = 8 Гц, C-5" Ar), 130,2 (E-), 130,1 (Z-), 129,2, 129,0 (C-3',5' Ph), 128,3 (C-2',6' Ph), 124,0 (E-), 123,4 (Z-), 117,2 (д, 2J_{13C-Ф} = 26 Гц, C-4"), 113,5 (д, 2J_{13C-Ф} = 22 Гц, C-2"), 23,2 (CH₃ (E-)), 23,1 (CH₃ (Z-)). Есептелді: С, 63.49; Н, 4.00; N, 14.81. C₂₀H₁₅FN₄O₃. Табылды: С, 63.82; Н, 4.15; N, 15.05.

(E,Z)-N'-(4-Фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид

(2.13). Ақ кристалдар (0,35 г, 50%), б.т. 268-270°C. ИҚ-спектр, ν , cm^{-1} : 610; 698; 760; 845; 880; 968; 1045; 1134 (C-F); 1157; 1235; 1292; 1346, 1512 (-NO₂); 1447;

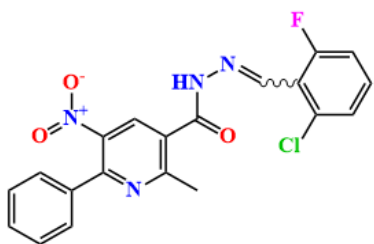


1555; 1601 (C=N); 1667 (C=O); 2365; 2855; 2928; 2974; 3055; 3383 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,12.T16 (уш с, 1H, NH), 8,57 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,47 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,29 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,81 (уш с, 1,3H, H-2',6" Ar (E-)), 7,58 (уш с, 0,7H, H-2',6" Ar (Z-)),

7,46-7,56 (м, 5H, Ph), 7,29 (уш см, 1,3H, H-3',5" Ar (E-)), 7,19 (уш с, 0,7H, H-3",5" Ar (Z-)), 2,70 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц,

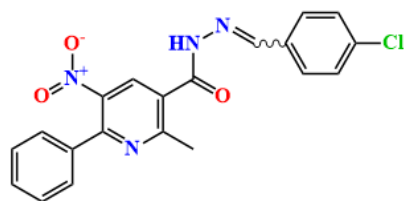
ДМСО-d₆) δ 162,5 (C=O), 161,4 (д, $1J_{13C-Ф} = 185$ Гц, C-4'), 158,9, 152,1, 148,3, 144,9 (Z-), 143,6 (E-), 136,3 (Z-), 136,2 (E-), 132,9 (Z-), 132,7 (E-), 130,7 (E-), 130,6 (Z-), 130,3 (E-), 130,2 (Z-), 130,0 (д, $3J_{13C-Ф} = 8$ Гц, C-2'',6'' Ar), 129,4, 129,1 (C-3',5' Ph), 128,4 (C-2',6' Ph), 116,4 (д, $2J_{13C-Ф} = 24$ Гц, C-3'',5''), 23,3 (CH₃). Есептелді: С, 63,49; Н, 4,00; N, 14,81. C₂₀H₁₅FN₄O₃. Табылды: С, 63,32; Н, 4,18; N, 15,12.

(E-,Z-)-N'-(2-Хлор-6-фторбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (2.14).



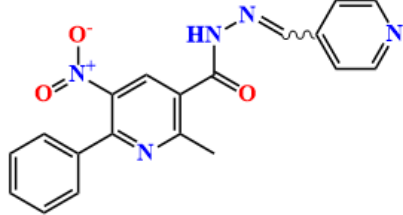
Ақ кристалдар (0,64 г, 82%), б.т. 230-231°C. ИҚ-спектр, ν , см⁻¹: 705; 760 (C-Cl); 1090; 1133 (C-F); 1345, 1565 (-NO₂); 1620 (C=N); 1665 (C=O); 3227 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,38 (уш с, 1H, NH (E- + Z-)), 8,67 (с, 0,45H, =CH (E-)), 8,57 (с, 0,45H, H-4 (E-)), 8,47 (с, 0,55H, =CH (Z-)), 8,37 (с, 0,55H, H-4 (Z-)), 7,15-7,45 (м, 3H, H-3'',4'',5'' Ar (E- + Z-)), 7,45-7,60 (м, 5H, Ph), 2,73 (с, 1,3H, CH₃ (E-)), 2,60 (с, 1,7 ч, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,7 (C=O), 160,1 (д, $1J_{13C-Ф} = 315$ Гц, C-1''), 160,3 (C-2 (E-)), 159,1 (C-2 (Z-)), 151,7 (C-6 (E-)), 150,9 (C-6 (Z-)), 143,3 (CH= (E-)), 143,2 (CH= (Z-)), 142,4 (C-5 (E-)), 142,2 ($3J_{13C-Ф} = 16,3$ Гц, C-5 (Z-)), 138,3 (д, C-2'' Ar), 135,9 (д, $3J_{13C-Ф} = 17,2$ Гц, C-4'' Ar), 134,1 (C-3 (E-)), 133,3 (C-3 (Z-)), 132,6 (C-4 (E-)), 132,5 (C-4 (Z-)), 130,0 (C-4' Ph), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,0 (C-2',6' Ph), 126,3 (C-3'' (Z-)), 126,1 (C-3'' (E-)), 119,8 (д, $2J_{13C-Ф} = 13$ Гц, C-1''), 115,66 (д, $2J_{13C-Ф} = 22$ Гц, C-5''), 23,1 (CH₃ (E-)), 22,8 (CH₃ (Z-)). Есептелді: С, 58,19; Н, 3,42; N, 13,57. C₂₀H₁₄ClFN₄O₃. Табылды: С, 57,92; Н, 3,63 N, 12,97.

(E-,Z-)-N'-(4-хлорбензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (2.15).



Ақ кристалдар (0,41 г, 56%), б.т. 270-272°C. ИҚ-спектр, ν , см⁻¹: 637; 691; 756 (C-Cl); 833; 934; 1092; 1269; 1339, 1555 (-NO₂); 1400; 1443; 1512; 1597; 1607 (C=N); 1659 (C=O); 2855; 2924; 3059; 3198 (N-H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,31 (уш с, 0,3H, NH (Z-)), 12,18 (уш с, 0,7H, NH (E-)), 8,62 (с, 0,65H, H-4 (E-)), 8,51 (с, 0,35H, H-4 (Z-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (E-)), 8,14 (с, 0,35H, =CH (Z-)), 7,75-7,85 (м, 1,3H, H-2',6'' Ar (E-)), 7,41-7,65 (м, 5H, Ph, 2H, H-3',5'' Ar (E- + Z-), 0,7H, H-2',6'' Ar (Z-)), 2,72 (с, 2H, CH₃ (E-)), 2,58 (с, 1H, CH₃ (Z-)); ¹³C ЯМР (100 МГц, ДМСО-d₆) δ 167,4 (C=O), 161,7 (C-2), 151,151,4 (C=O) 6 (C-6 (E-)), 151,0 (C-6 (Z-)), 147,5 (CH=), 144,2 (C-5 (Z-)), 143,4 (C-5 (E-)), 136,0 (C-4'' Ar (Z-)), 135,9 (C-4'' Ar (E-)), 135,0 (C-3 (E-)), 134,7 (C-3 (Z-)), 132,9 (C-1'' Ar (E-)), 132,7 (C-1'' Ar (Z-)), 132,6 (C-4 (Z-)), 132,4 (C-4 (E-)), 129,95 (C-1' Ph (E-)), 129,80 (C-1' Ph (Z-)), 129,04 (C-2'',6'' Ar), 128,98 (C-3'', 5'' Ar), 128,7 (C-3',5' Ph), 128,5 (C-4' Ph), 128,1 (C-2'',6' Ph), 23,3 (CH₃). Есептелді: С, 60,84; Н, 3,83; N, 14,19. C₂₀H₁₅ClN₄O₃. Табылды: С, 60,58; Н, 3,97; N, 13,98.

(*E,Z*)-2-Метил-5-нитро-6-фенил-*N'*-(пиридин-4-илметилден)никотиногидразид (2.16). Ақ кристалдар (0,52 г, 77%), б.т. 272–273°C. ИҚ-спектр, ν , cm^{-1} : 694; 937;

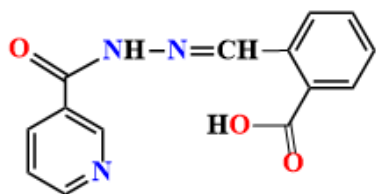


976; 1072; 1111; 1142; 1343, 1512 ($-\text{NO}_2$); 1439; 1555; 1607 ($\text{C}=\text{N}$); 1670 ($\text{C}=\text{O}$); 1871; 1952; 2855; 2920; 3071; 3214 (N-H). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,39 (уш с, 1H, NH (*E* + *Z*)), 8,67 (уш с, 1,2H, H-2",6" Py (*E*-)), 8,64 (s, 0,7H, H-4 (*E*-)), 8,56 (уш с, 0,8H, H-2",6" Py (*Z*-)), 8,53 (с, 0,3H, H-4 (*Z*-)), 8,31 (с, 0,65H, =CH (*E*-)), 8,13 (с, 0,35H, =CH (*Z*-)), 7,70 (уш с, 1,2H, H-3",5" Py (*E*-)), 7,48-7,65 (с, 5H, Ph), 7,39 (уш с, 0,8H, H-3",5" Py (*Z*-)), 2,73 (с, 1,9H, CH_3 (*E*-)), 2,60 (с, 1,1 ч, CH_3 (*Z*-)); ^{13}C ЯМР (100 МГц, DMSO-d_6) δ 167,7 ($\text{C}=\text{O}$), 162,7 0 ($\text{C}-2$ (*Z*-)), 160,1 ($\text{C}-2$ (*E*-)), 151,7 ($\text{C}-6$ (*E*-)), 151,1 ($\text{C}-6$ (*Z*-)), 150,3 ($\text{C}-2$ ",6" Py (*E* + *Z*-)), 146,4 ($\text{CH}=\text{}$), 143,3 ($\text{C}-5$ (*E*-)), 143,0 ($\text{C}-5$ (*Z*-)), 141,1 ($\text{C}-4$ " Py (*E*-)), 140,8 ($\text{C}-4$ " Py (*Z*-)), 136,0 ($\text{C}-3$ (*Z*-)), 135,8 ($\text{C}-3$ (*E*-)), 132,8 ($\text{C}-4$ (*Z*-)), 132,5 ($\text{C}-4$ (*E*-)), 129,9 ($\text{C}-1'$ Ph (*E*-)), 129,8 ($\text{C}-1'$ Ph (*Z*-)), 128,8 ($\text{C}-4'$ Ph), 128,7 ($\text{C}-3',5'$ Ph), 128,1 ($\text{C}-2',6'$ Ph), 121,1 ($\text{C}-3",5"$ Py (*E*-)), 120,7 ($\text{C}-3",5"$ Py (*Z*-)), 23,0 (CH_3). Есептелді: C, 62.90; H, 4.18; N, 19.38. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$. Табылды: C, 62.90; H, 4.39; N, 19.03.

3.2.2 Никотин қышқылының жаңа гидразондарын алу әдістері

Конвекционды қыздыру жағдайында никотин қышқылы гидразондарын (2.18-2.23) дайындаудың жолдары. 25 мл этанолдағы никотин қышқылы гидразидінің (1 ммоль) және тиісті хош иісті альдегидтің (1.2 ммоль) қоспасы 5 сағат бойы кері қайнату кезінде қыздырылады. Салқындағаннан кейін алынған өнім сүзіліп, мақсатты өнімді алу үшін тиісті еріткіштен қайта кристалданады.

2-((2-Никотиноилгидразо)метил)бензой қышқылы (2.18). 20 мл этанолдағы 2,74 г (0,02 М) никотин қышқылы гидразиді қоспасына 30 мл этанолдағы 3 г

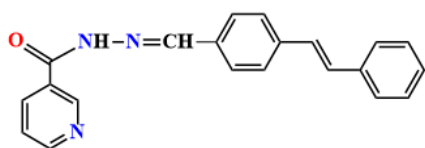


(0,02 М) 2-карбоксібензальдегид араластыра отырып қосылады. Реакция қоспасы 60°C температурада 2 сағат бойы араластырылады, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындатылады. Шикі өнім сүзіледі, жуылады және кептіріледі. Изопропанолдан қайта кристалдану ақ ұнтақ түрінде (2,18) түзілді.

ШЫҒЫМЫ 97%, б.т. 220-222°C. ИҚ спектр (KBr), ν , cm^{-1} : 3414 (NH), 1697 (CO амид), 1601 ($\text{C}=\text{N}$), 1601 (аром.). Масс-спектр, m/z , ($I_{\text{отн}}$, %): 270.125 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Спектр ЯМР ^1H 7.46-7.51 м (2H, H-3, H-13), 7.59 т (1H, H-15, ^3J 7.4 Гц), 7.86-7.88 м (1H, H-14), 8.05 д (1H, H-16, ^3J 7.6 Гц), 8.24 д (1H, H-4, ^3J 7.6 Гц), 9.06 с (1H, H-6) и 9.18 с (1H, H-2) м.д. ЯМР ^{13}C 123.99 (C-3), 127.27 (C-16), 129.61 (C-5), 130.22 (C-13), 130.84 (C-14), 131.32 (C-17), 132.48 (C-15), 134.94 (C-12), 136.07 (C-4), 147.96 (C-2) и 149.17 (C-6) м.б. ЯМР $^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY $\text{H}^{13}-\text{H}^{15}$ (7.47, 7.60 и 7.60, 7.47), $\text{H}^{13}-\text{H}^{14}$ (7.47, 7.86 и 7.86, 7.47), $^{15}\text{H}^{16}$ (7.58, 8.04 и 8.04, 7.58), H^3-H^4 (7.48, 8.24 және 8.24, 7.48), $\text{H}^{13}-\text{H}^{11}$ (7.48, 8.70 және 8.70, 7.48) және H^6-H^2 (9.06, 9.16 және 9.16, 9.06) м.б. ЯМР $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMQC H^3-C^3 (7.48, 124.02), $\text{H}^{13}-\text{C}^{13}$ (7.46, 130.23), $\text{H}^{15}-\text{C}^{15}$ (7.58, 132.51), $\text{H}^{16}-\text{C}^{16}$ (8.04, 127.29), $\text{H}^{14}-$

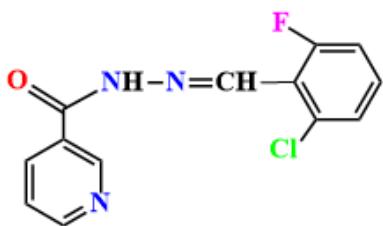
C^{14} (7.86, 130.88), H^4-C^4 (8.22, 136.18), H^2-C^2 (9.17, 148.08), $H^{11}-C^{11}$ (8.69, 152.75) и H^6-C^6 (9.05, 149.33) м.б. ЯМР $^1H-^{13}C$ НМВС $H^{11}-C^3$ (8.68, 123.92); H^2-C^4 (9.18, 135.39), H^2-C^2 (9.18, 147.92); $H^{20}-C^{18}$ (12.16, 162.54) м.б.

N'-(4-((*E*)-стирил)бензилиден)никотиногидразид (2.19). Шығымы 79%, сары ұнтақ, б.т. 240-242°C. 1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J, Гц): 7.24-7.36 (6H,



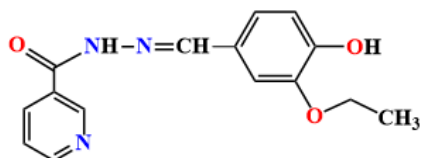
м, H-19,21-25), 7.52-7.59 (4H, м, H-3,18,14,16), 7.66-7.72 (2H, м, H-13,17), 8.21-8.22 (1H, м, H-4), 8.39 (1H, с, H-11), 8.72-8.73 (1H, м, H 2), 9.03 (1H, с, H-6), 11.96 (1H, с, H-9). ^{13}C ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δC , м.б.: 124.02 (C-3), 127.19 (C-5), 127.45 (C-13,17,18,22-24), 128.14 (C-21,25), 129.29 (C-14,16), 130.05 (C-19), 133.85 (C-12), 135.92 (C-4), 137.06 (C-20), 139.16 (C 15), 148.52 (C-11), 149.09 (C-6), 152.72 (C-2), 162.08 (C-7). Спектр ЯМР COSY: H-21,25→H-22,24,23, H-3→H-4, H-3→H-2. Спектр ЯМР НМҚС: H 3→C-3, H-21,25→C-21,25, H-14,16→C-14,16, H-22-24→C-22-24, H-13,17→C 13,17, H-4→C-4, H-11→C-11, H-2→C-2, H-6→C-6. Спектр ЯМР НМВС: H 6→C-5; H-9→C-7.

N'-(2-Хлоро-6-фторбензилиден)никотиногидразид (2.20). Шығымы 84 %, ақ ұнтақ, б.т. 198-199°C. 1H ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δ , м.б., (J, Гц): 7.22-7.31 (1H,



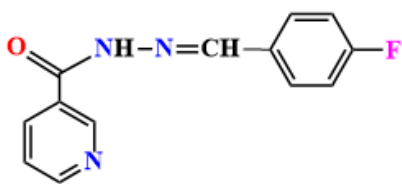
м, H-15), 7.36-7.37 (1H, м, H-16), 7.41-7.42 (1H, м, H-14), 7.51 86 7.54 (1H, м, H-3), 8.22-8.24 (1H, м, H-4), 8.65 (1H, с, H-11), 8.73 (1H, с, H-2), 9.04 (1H, с, H-6), 12.21 (1H, с, H-9). ^{13}C ЯМР спектр (ДМСО- d_6), δC , м.б.: 116.06 және 116.28 (C-16), 120.89 және 121.02 (C-12), 124.13 (C-3), 126.59 (C-14), 129.38 (C-13), 132.37 (C-15), 134.47 (C-5), 136.07 (C-4), 142.36 (C-11), 149.19 (C-6), 152.98 (C-2), 159.41 және 161.98 (C-17), 162.28 (C-7). Спектр ЯМР COSY: H-15→H-14, H-3→H-4, H-3→H-2. Спектр ЯМР НМҚС: H-3→C-3, H-16→C 16, H-14→C-14, H-15→C-15, H-4→C-4, H-4→C-4, H-11→C-11, H-2→C-2, H 6→C-6. Спектр ЯМР НМВС: H-11→C-12, C-5; H-9→C-7, C-11.

N'-(3-Этокси-4-гидроксибензилиден)никотиногидразид (2.21). Шығымы 80%, сары ұнтақ, б.т. 188-190°C. 1H ЯМР спектр (CDCl $_3$), δ , м.б., (J, Гц): 1.43-1.45 (3H, м, H-

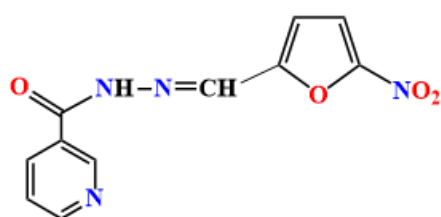


20,20,20), 4.17-4.19 (2H, м, H-19,19), 5.98 (1H, уш. с, H-21), 6.91-6.92 (1H, м, H-16), 7.50-7.51 (2H, м, H-13,17), 7.71-7.73 (1H, м, H-3), 8.22 (1H, с, H-11), 8.81-8.82 (1H, м, H-4), 8.85-8.87 (1H, м, H-2), 9.30 (1H, с, H-6), 12.23 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР COSY: H-20→H-19.

N'-(4-Фторбензилиден)никотиногидразид (2.22). Шығымы 76 %, ақ ұнтақ, т. пл. 199-200°C. ¹H ЯМР спектр (ДМСО-d₆), δ, м.б., (J, Гц): 7.21-7.25 (2H, м, H-14,16), 7.49-7.51 (1H, м, H-3), 7.54-7.56 (2H, м, H-13,17), 8.20 8.22 (1H, м, H-4), 8.40 (1H, с, H-11), 8.65-8.70 (1H, м, H-2), 9.03 (1H, с, H-6), 11.98 (1H, с, H-9). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δC, м.б.: 116.34 және 116.56 (C 14,16), 124.13 (C-3), 129.61 (C-5), 129.87 и 129.96 (C-13,17), 131.18 (C-12), 135.99 (C-4), 147.79 және 152.82 (C-15), 150.49 (C-2), 151.78 (C-11), 162.27 (C-7). Спектр ЯМР COSY: H-14,16→H-13,17, H-3→H-4. Спектр ЯМР НМВС: H 14,16→C-12, C-7; H-9→C-7.

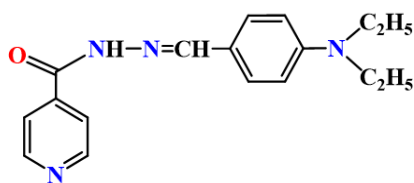


N'-((5-Нитрофуран-2-ил)метилена)никотиногидразид (2.23). Выход 87,6%, ақ ұнтақ, б.т. 238-240°C. ¹H ЯМР Спектр (ДМСО-d₆), δ, м.б., (J, Гц): 7.49-7.53 (1H, м, H-3), 7.68-7.71 (1H, м, H-18), 7.89-7.92 (1H, м, H-4), 8.174 (1H, с, H-8), 8.54-8.56 (1H, м, H-19), 8.73-8.74 (1H, м, H-17), 9.37 (1H, с, H-15), 12.71 (1H, с, H-10). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δC, м.д.: 110.12 (C-4), 115.01 (C-3), 126.33 (C-18), 132.37 (C-14), 138.21 (C-19), 148.66 (C-8), 149.14 (C-17), 150.21 (C-5), 151.86 (C-15), 153.08 (C-2), 162.64 (C-11). Спектр ЯМР COSY: H-18→H-19, H-3→H-4. Спектр ЯМР НМҚС: H-3→C-3, H-18→C-18, H-4→C-4, H-15→C-15, H-19→C-19, H-17→C-17, H-8→C-8. Спектр ЯМР НМВС: H-18→C-19, C-14, C-11; H-17→C-15, C-19.

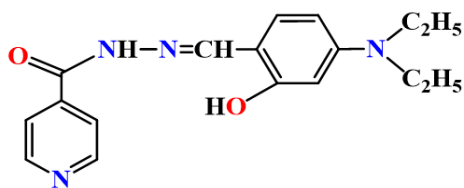


3.2.3 Изоникотин қышқылының жана гидразондарын алу әдістері

N-4-Диэтиламинобензилиденизоникотиногидразид (2.25). 10 мл этанолдағы 1 г (0,007 моль) изоникотин қышқылы гидразидінің қоспасына бөлме температурасында араластыра отырып, 10 мл этанолда ерітілген 1,24 г (0,007 моль) 4-диэтиламинобензальдегид қосылды. Содан кейін реакция қоспасы 500°C температурада 4 сағат бойы рефлюкс конденсаторымен араластырылды. Реакцияның аяқталуы ЖҚХ арқылы бақыланды. Ерітінді салқындатылып, түзілген тұнба сүзілді. Б.т. 192-193°C (этилацетат), шығымы 2 г (96%), сары өнім (2,25) алынды. ЯМР¹H (ДМСО-d₆), δ, м.б.: 1,06 т (6H, 2CH₃), 3,31-3,35 м (4H, 2CH₂), 6,66 д (2H, CH^{14,16}_{Ar}, ³J 8,7), 7,48 д (2H, CH^{13,17}_{Ar}, ³J 8,7), 7,77 д (2H, CH^{3,5}, ³J 4,6), 8,25 с (1H, N=CH), 8,72 д (2H, CH^{2,6}, ³J 4,6), 11,72 с (1H, NH). ЯМР¹³C (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 12,96 (2CH₃), 44,26 (2CH₂), 111,56 (CH^{14,16}_{Ar}), 120,76 (C¹²_{Ar}), 122,00 (CH^{3,5}), 129,56 (CH^{13,17}_{Ar}), 141,37 (C₄, N=CH), 149,57 (CH^{2,6}), 150,41 (C¹⁵_{Ar}), 161,48 (C=O). Табылды, %: C 69.06; H 7.01; N 18.99. C₁₇H₂₀N₄O. Есептелді, %: C 68.89; H 6.80; N 18.90.

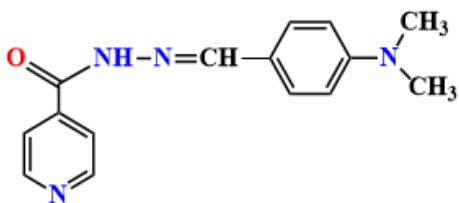


N-4-Диэтиламино-2-гидроксибензилиденизоникотиногидразид (2.26). ШЫҒЫМЫ 1.79 г (82%), б.т. 224-225°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (J, Гц): 1.05 т (6H, H^{20,20,20,22,22,22}, ³J



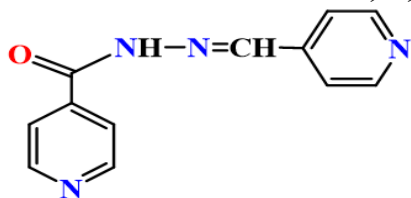
6.9), 3.29-3.35 м (4H, H^{19,19,21,21}), 6.08 с (1H, H¹⁶), 6.23 д (1H, H¹⁴, ³J 8.2), 7.19 д (1H, H¹³, ³J 8.7), 7.78 д (2H, H^{3,5}, ³J 2.7), 8.40 с (1H, H¹¹), 8.73 д (2H, H^{2,6}, ³J 2.7), 11.26 с (1H, H²⁴), 11.99 с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ_C, м.д.: 13.04 (C^{20,22}), 44.34 (C^{19,21}), 97.89 (C¹⁶), 104.27 (C¹⁴), 106.77 (C¹²), 121.94 (C^{3,5}), 132.15 (C¹³), 140.77 (C⁴), 150.84 (C^{2,6}), 151.32 (C¹¹), 160.32 (C¹⁷), 161.10 (C⁷). Табылды, %: С 65.82; Н 6.93; N 18.17. С₁₇Н₂₀Н₄О₂. Есептелді, %: С 65.37; Н 6.45; N 17.94.

N-4-Диметиламинобензилиденизоникотиногидразид (2.27). ШЫҒЫМЫ 1.38 г (73.9%), б.т. 162-165°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (J, Гц): 2.92 с (6H, H^{19,19,19,20,20,20}), 6.71 д (2H, H^{14,16}, ³J



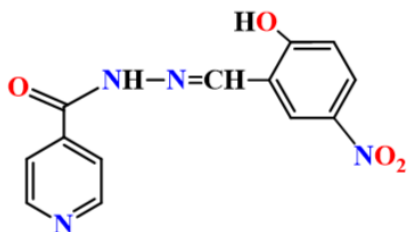
8.8), 7.52 д (2H, H^{13,17}, ³J 8.8), 7.78 д (2H, H^{3,5}, ³J 6.0), 8.28 с (1H, H¹¹), 8.73 д (2H, H^{2,6}, ³J 4.0), 11.78 уш. с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ_C, м.д.: 40.12 (C^{19,20}), 112.27 (C^{14,16}), 121.54 (C¹²), 122.02 (C^{3,5}), 129.20 (C^{13,17}), 141.33 (C⁴), 150.35 (C¹¹), 150.79 (C^{2,6}), 152.19 (C¹⁵), 161.59 (C⁷). Табылды, %: С 67.49; Н 6.33; N 21.15. С₁₅Н₁₆Н₄О. Есептелді, %: С 67.15; Н 6.01; N 20.88.

N-Пиридин-4-илметиленизоникотиногидразид (2.28). ШЫҒЫМЫ 7.3 г (95 %), б.т. 219-220°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (J, Гц): 7.65 д (2H, H^{13,17}, ³J 5.6), 7.79 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.6), 8.42 с (1H, H¹¹), 8.63 д (2H, H^{14,16}, ³J 5.2),



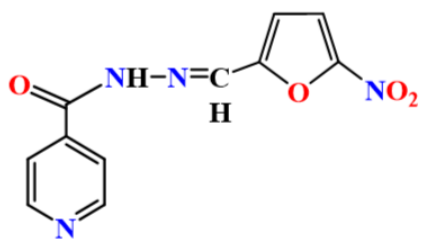
8.76 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.6), 12.28 уш. с (1H, H⁹). Спектр ЯМР ¹³C, δ_C, м.д.: 121.65 (C^{13,17}), 122.08 (C^{3,5}), 140.69 (C⁴), 141.73 (C¹²), 147.21 (C¹¹), 150.85 (C^{14,16}), 150.91 (C^{2,6}), 162.56 (C⁷). Табылды, %: С 64.09; Н 4.80; N 25.09. С₁₂Н₁₀Н₄О. Есептелді, %: С 63.71; Н 4.46; N 24.76.

N-(2-Гидрокси-5-нитробензилидене)изоникотиногидразид (2.29). ШЫҒЫМЫ (90%), б.т. 285-287°C. МР ¹H, δ, м.б. (J, Гц): 7.05 д (1H, H¹⁴, ³J 9.2 Гц), 7.80 д (2H, H^{3,5}, ³J 5.5), 8.11 д (1H, H¹⁵, ³J 8.6), 8.54 с (1H, H¹¹), 8.69 с (1H, H¹⁷),



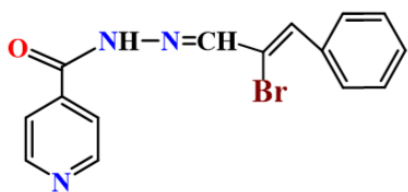
8.75 д (2H, H^{2,6}, ³J 5.5), 12.15 уш. с (1H, H¹⁸), 12.37 уш. с (1H, H⁹). Спектр ЯМР ¹³C δ_C, м.д.: 117.60 (C¹⁴), 120.51 (C¹²), 127.35 (C¹⁵), 140.34 (C¹⁶), 145.48 (C¹⁷), 162.12 (C¹³), 122.05 (C^{3,5}), 150.89 (C^{2,6}), 140.45 (C⁴), 123.91 (C¹¹), 163.09 (C⁷). Табылды, %: С 54.89; Н 3.83; N 19.91. Есептелді, С₁₃Н₁₀Н₄О₄. %: С 54.55; Н 3.52; N 19.57.

N-(5-Нитрофуран-2-ил-метилен)изоникотиногидразид (2.30). ШЫҒЫМЫ 1.69 г (93%), б.т. 220-222°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (*J*, Гц): 7.29 д (1H, H¹³, ³*J* 4.3), 7.76-7.79 м (3H, H^{3,5,14}), 8.36 с (1H, H¹¹), 8.77 д (2H, H^{2,6}, ³*J* 5.5), 12.41 уш. с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ_с, м.б.: 115.08 (C¹⁴), 116.64 (C¹³), 122.07 (C^{3,5}), 137.20 (C¹¹), 140.35 (C⁴), 150.99 (C^{2,6}), 151.83 (C¹²), 152.59 (C¹⁵), 162.53 (C⁷). Табылды, %: С 51.12; Н 3.47; N 21.87. C₁₁H₈N₄O₄.



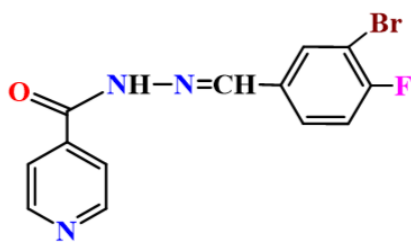
Есептелді, %: С 50.77; Н 3.10; N 21.53.

N-2-Бromo-3-фенилаллилиденизоникотиногидразид (2.31). ШЫҒЫМЫ 1.45 г (63%), б.т. 211-213°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (*J*, Гц): 7.38-7.43 м (3H, CH^{15,17,19}), 7.67 с (1H, H¹³), 7.77 д (2H, H^{3,5}, ³*J* 5.6), 7.84 д (2H, H^{16,18}, ³*J* 6.4), 8.34 с (1H, H¹¹), 8.75 д (2H, H^{2,6}, ³*J* 6.0), 12.19 с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 119.50 (C¹²), 122.07 (C^{3,5}), 128.99 (C^{15,19}), 130.34 (C^{16,18}), 135.04 (C¹⁴), 139.37 (CH¹²), 140.85 (C⁴), 149.53 (C¹¹), 150.90 (C^{2,6}), 162.27 (C⁷). Табылды, %: С 54.90; Н 3.79; N 12.96. C₁₅H₁₂BrN₃O. Есептелді, %: С 54.56; Н 3.66; N 12.73.



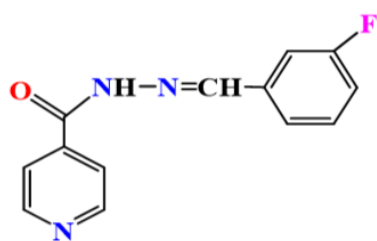
Есептелді, %: С 54.56; Н 3.66; N 12.73.

N-(3-Бром-4-фторбензилиден)изоникотиногидразид (2.33). ШЫҒЫМЫ 90%, б.т. 212-213°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (*J*, Гц): 7.45 т (1H, H¹⁶, ³*J* 8.5), 7.78 д (3H, H^{3,5,17}, ³*J* 4.9), 8.05 д (1H, H^{2,6}, ³*J* 6.7), 8.39 с (1H, H¹¹), 8.75 д (2H, H^{2,6}, ³*J* 4.3), 12.20 с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 109.22 (C¹⁴), 109.44 (C¹⁴), 117.79 (C¹⁶), 122.09 (C^{3,5}), 129.09 (C¹⁷), 132.39 (C¹³), 132.90 (C¹²), 140.78 (C⁴), 146.81 (C¹¹), 150.89 (C^{2,6}), 158.53 (C¹⁵), 161.00 (C¹⁵), 162.30 (C⁷). Табылды, %: С 48.76; Н 3.02; N 13.34. C₁₃H₉BrFN₃O. Есептелді, %: С 48.47; Н 2.82; N 13.04.



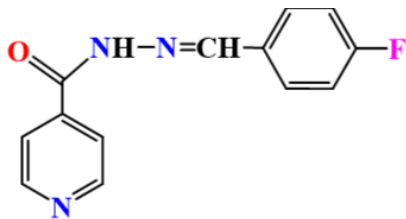
Есептелді, %: С 48.47; Н 2.82; N 13.04.

N-3-Фторбензилиденизоникотиногидразид (2.34). ШЫҒЫМЫ 1.51 г (89%), б.т. 202-203°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (*J*, Гц): 7.22-7.26 м (1H, H¹⁵), 7.44-7.56 м (3H, H^{13,14,17}), 7.80 д (2H, H^{3,5}, ³*J* 6.1), 8.44 с (1H, H¹¹), 8.75 д (2H, H^{2,6}, ³*J* 4.6), 12.15 уш. с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ_с, м.д.: 113.63 (C¹⁷), 113.85 (C¹⁷), 117.52 (C¹⁵), 117.73 (C¹⁵), 122.07 (C^{3,5}), 124.15 (C¹³), 131.42 (C¹⁴), 131.49 (C¹⁴), 137.09 (C¹²), 137.17 (C¹²), 140.84 (C⁴), 148.15 (C¹¹), 150.87 (C^{2,6}), 161.73 (C¹⁶), 162.30 (C⁷), 164.15 (C¹⁶). Табылды, %: С 64.43; Н 4.29; N 17.62. C₁₃H₁₀FN₃O. Есептелді, %: С 64.19; Н 4.14; N 17.28.



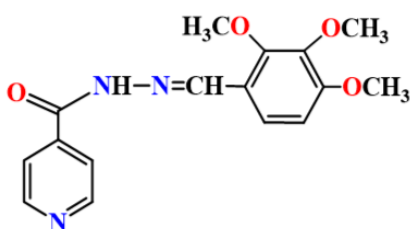
Есептелді, %: С 64.19; Н 4.14; N 17.28.

N-4-Фторбензилиденизоникотиногидразид (2.35). ШЫҒЫМЫ 1.49 г (88%), б.т.

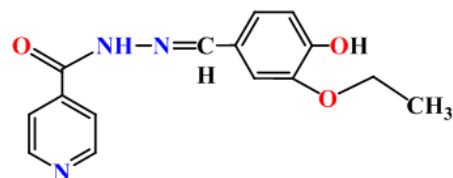


185-186°C. ЯМР ^1H , δ , м.б. (*J*, Гц): 7.24-7.29 м (2H, H^{14,16}), 7.76-7.79 м (4H, H^{3,5,13,17}), 8.43 с (1H, H¹¹), 8.5 д (2H, H^{2,6}, 3J 6.1), 12.05 уш. с (1H, H⁹). ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 116.38 (C^{14,16}), 116.60 (C^{14,16}), 122.05 (C^{3,5}), 129.97 (C^{13,17}), 120.05 (C^{13,17}), 131.15 (C¹²), 140.96 (C⁴), 148.44 (C¹¹), 150.86 (C^{2,6}), 162.18 (C⁷), 162.59 (C¹⁵), 165.08 (C¹⁵). Табылды, %: С 64.55; Н 4.32; N 17.73. C₁₃H₁₀FN₃O. Есептелді, %: С 64.19; Н 4.14; N 17.28.

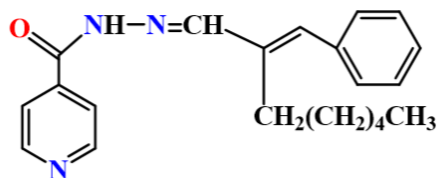
N-(2,3,4-Триметоксибензилиден)изоникотиногидразид (2.36.) ШЫҒЫМЫ 63%, б.т. 170-172°C. ЯМР ^1H , δ , м.б. (*J*, Гц): 3.74 с (3H, H^{21,21,21}), 3.82 с (6H, H^{19,19,19,23,23,23}), 6.91 д (1H, H¹⁶, 3J 8.6), 7.61 д (1H, H¹⁷, 3J 8.5), 7.80 д (2H, H^{3,5}, 3J 4.3), 8.74 д (2H, H^{2,6}, 3J 4.3), 8.62 с (1H, H¹¹), 11.97 с (1H, H⁹). ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.д.: 56.49 (C²³), 61.00 (C²¹), 62.39 (C¹⁹), 109.26 (C¹⁶), 120.59 (C¹²), 121.20 (C¹⁷), 142.04 (C¹⁴), 153.32 (C¹³), 155.95 (C¹⁵), 122.03 (C^{3,5}), 150.82 (C^{2,6}), 141.05 (C⁴), 145.08 (C¹¹), 161.81 (C⁷). Табылды, %: С 61.25; Н 5.78; N 13.71. C₁₆H₁₇N₃O₄. Есептелді, %: С 60.94; Н 5.43; N 13.33.



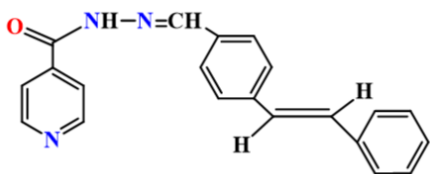
N-(3-Этоксид-4-гидроксидбензилиден)изоникотиногидразид (2.37). ШЫҒЫМЫ 67.4%, б.т. 245-247 °С. ЯМР ^1H , δ , м.б. (*J*, Гц): 1.32 т (3H, H^{20,20,20}, 3J 7.6), 4.03 к (2H, H^{19,19}, 3J 7.6), 6.84 д (1H, H¹⁶, 3J 9.2), 7.08 д (1H, H¹⁷, 3J 6.2), 7.28 с (1H, H¹³), 7.78 д (2H, H^{3,5}, 3J 6.1), 8.31 с (1H, H¹¹), 8.74 д (2H, H^{2,6}, 3J 6.1), 9.50 уш. с (1H, H²¹), 11.85 уш. с (1H, H⁹). ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.б.: 15.23 (C²⁰), 64.43 (C¹⁹), 110.95 (C¹³), 116.10 (C¹⁶), 122.02 (C^{3,5}), 122.90 (C¹⁷), 125.91 (C¹²), 141.22 (C⁴), 147.76 (C¹⁴), 150.09 (C¹⁵), 150.15 (C¹¹), 150.81 (C^{2,6}), 161.88 (C⁷). Табылды, %: С 63.43; Н 5.69; N 14.98. C₁₅H₁₅N₃O₃. Есептелді, %: С 63.15; Н 5.30; N 14.73.



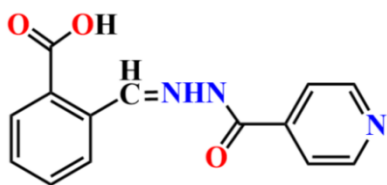
N-(2-Бензилиденноктилиден)изоникотиногидразид (2.38). ШЫҒЫМЫ 2.3 г (98%), б.т. 110-112°C. ЯМР ^1H , δ , м.б. (*J*, Гц): 0.73-0.79 м (3H, H^{25,25,25}), 1.05-1.09 м (2H, H^{23,23}), 1.21-1.29 м (4H, H^{22,22,24,24}), 1.51 м (2H, H^{21,21}), 2.53-2.58 м (2H, H^{20,20}), 6.79 уш. с (1H, H¹³), 7.28-7.39 м (4H, H^{16,18,15,19}), 7.55 уш. с (1H, H¹¹), 7.76 д (2H, H^{3,5}, 3J 6.0), 8.13 уш. с (1H, H¹⁷), 8.73 д (2H, H^{2,6}, 3J 6.0), 11.86 с (1H, H⁹). ЯМР ^{13}C , δ_{C} , м.б.: 14.46 (C²⁵), 22.59 (C²⁴), 26.22 (C²⁰), 28.53 (C²¹), 29.45 (C²²), 31.30 (C²³), 122.04 (C^{3,5}), 128.43 (C^{16,18}), 128.96 (C^{15,19}), 136.58 (C¹⁴), 137.15 (C¹³), 137.99 (C¹²), 141.18 (C⁴), 149.83 (C¹¹), 150.82 (C^{2,6}), 154.22 (C¹⁷), 161.93 (C⁷). Табылды, %: С 75.42; Н 7.23; N 12.59. C₂₁H₂₅N₃O. Есептелді, %: С 75.19; Н 7.51; N 12.53.



N-(4-стирилбензилиден)изоникотиногидразид (2.39). ШЫҒЫМЫ 87.8%, б.т. 255-256°C. ЯМР ¹H, δ, м.б. (J, Гц): 7.21-7.27 м (3H, H^{23,18,19}), 7.33-7.37 м (4H, H^{14,16,21,25}), 7.57-7.71 м (4H, H^{13,17,22,24}), 7.74-7.79 м (2H, H^{3,5}), 8.46 с (1H, H¹¹), 8.75 d (2H, H^{2,6}, ³J 4.0), 11.86 с (1H, H⁹). ЯМР ¹³C, δ_C, м.б.: 122.07 (C^{3,5}), 127.20 (C^{14,16}), 127.46 (C^{21,25}), 128.21 (C^{13,17}), 128.49 (C^{18,23}), 129.30 (C^{22,24}), 130.27 (C¹⁹), 133.66 (C¹²), 137.36 (C²⁰), 139.61 (C⁴), 140.99 (C¹⁵), 144.92 (C¹¹), 149.11 (C^{2,6}), 162.10 (C⁷). Табылды, %: C 77.29; H 5.38; N 12.59. C₂₁H₁₇N₃O. Есептелді, %: C 77.04; H 5.23; N 12.84.

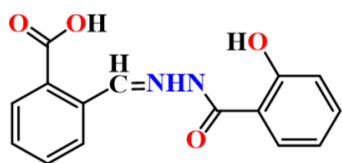


2-((2-Изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.40). 20 мл этанолдағы 2,74 г (0,02 М) изоникотин қышқылы гидразиді қоспасына 30 мл этанолдағы 3 г (0,02 М) 2-карбоксібензальдегидті араластыра отырып қосады. Реакциялық қоспа 60°C температурада 2 сағат бойы араластырылады, содан кейін бөлме температурасына дейін суытылады. Шикі өнім сүзіледі, жуылады және кептіріледі. Изопропанолдан қайта кристалдану ақ ұнтақ түрінде (2.40) түзеді. ШЫҒЫМЫ 92%, б.т. 205-206°C. ИҚ спектр (KBr), ν, см⁻¹: 3425 (NH), 1655 (СОамид), 1608 (C=N), 1547 (аром.). Спектр ЯМР ¹H (ДМСО-d₆), δ, м.б., (J, Гц): 7.49 7.51 (1H, м, H-15), 7.60-7.62 (1H, м, H-13), 7.80 (2H, с, H-3,5), 7.86-7.89 (1H, м, H-14), 8.02-8.05 (1H, м, H-16), 8.73 (2H, с, H-2,6), 9.18 (1H, д, H-11, 3J = 5.2), 12.25 (1H, с, H-9), 12.08 (1H, с, H-20). Спектр ЯМР ¹³C (ДМСО-d₆), δ_C, м.б.: 127.27 (C-16), 130.43 (C-17), 130.88 (C-15), 131.33 (C-13), 134.88 (C-12), 122.14 (C-3,5), 148.36 (C-4), 150.83 (C-2,6), 148.36 (C-11), 162.34 (C-7), 168.55 (C-18). Спектр ЯМР COSY: H-15→H-13, H-15→H-14, H-13→H-16, H-3,5→H 2,6. Спектр ЯМР HMQC: H-3,5→C3,5, H-15→C-15, H-13→C-13, H-14→C-14, H-16→C-16, H-2,6→C-2,6, H-11→C-11. Спектр ЯМР HMBC: H-3,5→C-2,6, H-3,5→C-7; H-2,6→C-3,5, H-2,6→C-4; H-11→C-12, H-11→C-16; H-19→C-7, H-19→C-11. Масс-спектр, m/z, (I_{отн}, %): 270.142 (100) [M+H]⁺.



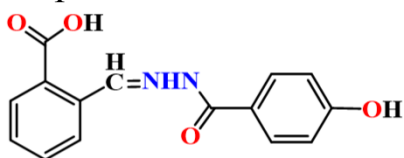
3.2.4 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары негізінде жаңа гидразондар алу әдістері

2-((2-Гидроксибензоилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.43). ШЫҒЫМЫ 91%, ақ ұнтақ, б.т. 224-226°C. Инфрақызыл спектрі (KBr), ν, см⁻¹: 3425 (NH), 1655 (СОамид), 1608 (C=N), 1547 (аром.). ¹H ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ, м.б., (J, Гц): 7.49-7.51 (1H, м, H-15), 7.60-7.62 (1H, м, H-13), 7.80 (2H, с, H 3,5), 7.86-7.89 (1H, м, H-14), 8.02-8.05 (1H, м, H-16), 8.73 (2H, с, H-2,6), 9.18 (1H, д, H-11, 3J = 5.2), 12.25 (1H, с, H-9), 12.08 (1H, с, H-20). ¹³C ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ_C, м.д.: 127.27 (C-16), 130.43 (C-17), 130.88 (C-15), 131.33 (C-13), 90 134.88 (C-12), 122.14 (C-3,5), 148.36 (C-



4), 150.83 (C-2,6), 148.36 (C-11), 162.34 (C-7), 168.55 (C-18). COSY ЯМР спектрі: Н-15→Н-13, Н-15→Н-14, Н 13→Н-16, Н-3,5→Н-2,6. НМҚС ЯМР спектрі: Н-3,5→С-3,5, Н-15→С-15, Н 13→С-13, Н-14→С-14, Н-16→С-16, Н-2,6→С-2,6, Н-11→С-11. НМВС ЯМР спектрі: Н-3,5→С-2,6, Н-3,5→С-7; Н-2,6→С-3,5, Н-2,6→С-4; Н-11→С-12, Н 11→С-16; Н-19→С-7, Н-19→С-11. Масс-спектрі, m/z, ($I_{отн},\%$): 285.253 (70) [M+H]⁺.

2-((4-Гидроксибензоилгидразоно)метил)бензой қышқылы (2.44). ШЫҒЫМЫ 85%, ақ ұнтақ, б.т. 227-229°С. ¹Н ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ, м.б., (J, Гц): 3.51 (1Н, уш. с, Н-21), 6.82-6.85 (2Н, м, Н-2,6), 7.43-7.46 (1Н, м, Н-15), 7.54-7.58 (1Н, м, Н-16), 7.80-7.85 (3Н, м, Н-3,5,14), 8.02 (1Н, с, Н-17), 9.12 (1Н, с, Н-12), 10.08 (1Н, уш. с, Н-7), 11.80 (1Н, с, Н-10). ¹³С ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δС, м.д.: 115.42 и 115.60 (C-2,6), 124.33 (C-4), 127.12 (C-17), 129.97 (C-15), 130.76 (C-3,5), 131.15 (C-18), 132.32 (C-16), 135.33 (C-13), 146.27 (C-12), 161.24 (C-1), 163.66 (C-8), 168.65 (C-19). COSY ЯМР спектрі: Н-15→Н-16, Н-2,6→Н-3,5, Н-15→Н-14, Н-16→Н-17. НМҚС ЯМР спектрі: Н 3,5→С-3,5, Н-2,6→С-2,6, Н-15→С-15, Н-16→С-16, Н-17→С-17, Н-12→С-12. НМВС ЯМР спектрі: Н-2,6→С-4, С-8; Н-3,5→С-4; Н-10→С-8. Масс-спектрі, m/z, ($I_{отн},\%$): 285.139 (50) [M+H]⁺.

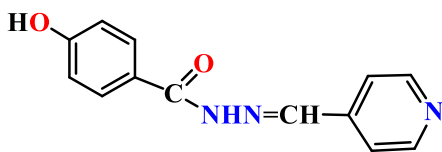


Ацилгидразондарды синтездеудің жалпы әдістемесі (2.45), (2.46). 0,005 моль 2-гидроксибензой немесе 4-гидроксибензой қышқылының гидразиді 10 мл 2-пропанолда ерітіледі, 0,0051 моль 4-пиридинкарбалдегид араластыра отырып қосылады. Қоспа 60-70°С температурада 30 минут араластырылады. Реакцияның аяқталуы ЖҚХ-сы арқылы бақыланады. Ерітінді салқындатылады, алынған ұсақ кристалды тұнба сүзіліп, этилацетаттан қайта кристалданады.

2-Гидрокси-N-(пиридин-4-ил-метилен)бензогидразид (2.45). ШЫҒЫМЫ 1,09 г (91%), б.т. 238-239°С (C₂H₅OH). ¹Н ЯМР спектрі, (ДМСО-d₆), δ, м. д.: 6,95 м (2Н, СН^{14,16}_{аром}), 7,41 т (1Н, СН¹⁵_{аром}), 7,63 д (2Н, СН^{3,5}_{аром}), 7,84 д (1Н, СН¹⁷_{аром}), 8,42 с (1Н, N=CH), 8,62 д (2Н, СН^{2,6}_{аром}), 11,96 уш.с (2Н, NH, OH). ¹³С ЯМР спектрі, δ, м.д.: 116,83 (C¹²_{аром}), 117,77 (CH¹⁴_{аром}), 119,61 (C¹⁶_{аром}), 121,59 (CH^{3,5}_{аром}), 129,46 (CH¹⁷_{аром}), 134,47 (CH¹⁵_{аром}), 141,89 (C⁴_{аром}), 146,63 (N=CH), 150,81 (CH^{2,6}_{аром}), 159,17 (C¹³_{аром}), 165,34 (C=O).



4-Гидрокси-N-(пиридин-4-ил-метилен)бензогидразид (2.46). ШЫҒЫМЫ 1,07 г (89%), б.т. 261-263°С (C₂H₅OH). ¹Н ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ, м.д.: 6,84 д (2Н, СН^{14,16}_{аром}), 7,60 д (2Н, СН^{3,5}_{аром}), 7,79 д (2Н, СН^{13,17}_{аром}), 8,37 с (N=CH), 8,60 д (2Н, СН^{2,6}_{аром}), 10,12 уш.с (1Н, NH), 11,83 с (1Н, OH). ¹³С ЯМР спектрі (ДМСО-



d_6), δ , м.д.: 115,62 ($CH^{14,16}_{аром}$), 121,41 ($CH^{5,3}_{аром}$), 124,07 ($C^{12}_{аром}$), 130,48 ($CH^{13,17}_{аром}$), 142,26 ($C^4_{аром}$), 144,83 ($N=CH$), 150,75 ($CH^{2,6}_{аром}$), 161,45 ($C^{15}_{аром}$).

3.2.5 Пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарының гидразондарын гетероциклдеу әдістері

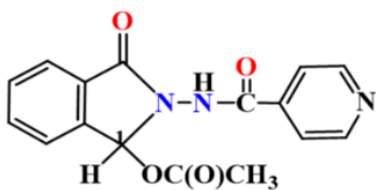
2-(Никотинамидо)-3-оксоизоиндолин-1-ил ацетат (2,48). 1,15 г (0,0042 М) гидразон (2,18) және 2,5 мл As_2O қоспасы ерігенше қыздырылып, 3 минут



қайнатылды. Қоспа салқындатылып, 5 мл MeOH және 15 мл H_2O қоспасы қосылады. Бөлінген май мұзбен салқындатылғаннан және таяқшамен тритурацияланғаннан кейін біртіндеп кристалданды. Тұнба сүзіліп, мұнай эфирімен жуылып, кептірілді. Шығымы 68%, ашық сарғыш түсті қою май.

Инфрақызыл спектрі (KBr), ν , cm^{-1} : 3418 (NH), 1678 (COамид), 1740 (CO), 1593 (аром.). 1H ЯМР спектрі (DMCO- d_6), δ , м.д., (J, Гц): 3.50 (1H, уш. с, H-21), 6.89-6.93 (2H, м, H-2,4), 7.39 (1H, с, H-3), 7.49-7.50 (1H, м, H-15), 7.60 (1H, с, H-16), 7.87-7.88 (2H, м, H-5,14), 8.03-8.04 (1H, м, H-17), 9.17 (1H, с, H-12), 12.02 (1H, с, H-10), 11.89 (1H, уш. с, H-7). ^{13}C ЯМР спектрі (DMCO- d_6), δC , м.д.: 116.08 (C-6), 117.94 (C-2), 119.42 (C-4), 127.35 (C-17), 128.92 (C-5), 130.26 (C-14), 130.85 (C-15), 131.34 (C-18), 132.49 (C-16), 134.52 (C-3), 134.94 (C-13), 148.27 (C-12), 159.99 (C-1), 165.95 (C-8), 168.54 (C-19). COSY ЯМР спектрі: H-15→H-16, H-4→H-3, H-15→H-14, H-16→H-17, H-4→H-5. HMQC ЯМР спектрі: H-2→C-2, H-4→C-4, H-15→C-15, H-3→C-3, H-16→C-16, H-17→C-17, H-5→C-5, H-14→C-14, H-12→C-12. HMBC ЯМР спектрі: H-2→C-6, C-4; H-5→C-1; H-17→C-18; H-12→C-17, C-13; H-10→C-8.

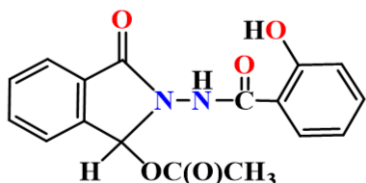
2-(Изоникотинамидо)-3-оксоизоиндолин-1-ил ацетаты (2,49) 1,15 г (0,0042 М) гидразоннан (2,40), 2,5 мл As_2O , 5 мл MeOH және 15 мл H_2O -дан дайындалады.



Шығымы 0.94 г (72%), ашық сары ұнтақ, б.т. 136-138°C. Инфрақызыл спектрі (KBr), ν , cm^{-1} : 3449 (NH), 1682 (COамид), 1743 (CO), 1593 (аром.). 1H ЯМР спектрі (DMCO- d_6), δ , м.д., (J, Гц): 2.11 (3H, с, H-23,23,23), 7.06 (1H, д, H-11, 3J = 2.0), 7.06 (H-1, д, H-11, 3J = 2.0), 7.62-7.83 (6H, м, H-3,5,13-16), 8.77 (2H,

д, H-2,6, 3J 4.4), 11.31 (H-9, с, H-9). ^{13}C ЯМР спектрі ($CDCl_3$), δC , м.д.: 21.33 (C-23), 121.94 (C-3,5), 124.13 (C-16), 125.13 (C-15), 129.59 (C-17), 131.30 (C-14), 91 134.36 (C-13), 139.18 (C-4), 151.17 (C-2,6), 165.14 (C-7), 166.08 (C-18), 170.94 (C-20). COSY ЯМР спектрі: H-3,5→H-2,6. HMQC ЯМР спектрі: H-23→C-23, H-13→C-13, H-14→C-14, H-16→C-16, H-11→C-11, H-3,5→C-3,5, H-2,6→C-2,6. HMBC ЯМР спектрі: H-23→C-20; H-11→C-13, H-11→C-12, H-11→C-20; H-2,6→C-3,5, H-2,6→C-4; H-9→C-7.

2-(2-Гидроксибензамидо)-3-оксоизоиндолин-1-ил ацетат (2.50) 1,15 г (0,0042 М) гидразоннан (2,43), 2,5 мл As_2O_3 , 5 мл MeOH және 15 мл H_2O алынған. Шығымы 0,94 г (72 %), ақ күңгірт ұнтақ, б.т. 142-144°C. Инфрақызыл спектрі

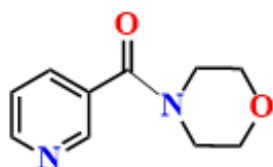


(KBr), ν , cm^{-1} : 3449 (NH), 1682 (COамид), 1743 (CO), 1593 (аром.). 1H ЯМР спектрі (DMCO- d_6), δ , м.д., (J, Гц): 1.90-2.29 (3H, м, H-23,23,23), 6.60-6.71 (2H, м, H-19, 21), 6.99-7.33 (4H, м, H-2, 22, 6, 5), 7.46-7.56 (1H, м, H-4), 7.67-7.72 (2H, м, H-7, 20), 10.23 (1H, с, H-10), 11.26 (1H, уш. с, H-24). ^{13}C ЯМР спектрі (CDCl $_3$), δ_C , м.д.: 20.94 (C-23), 81.43 (C-2), 112.31 (C-17), 118.11 (C-21), 119.24 (C-19), 123.52 (C-6), 124.17 (C-7), 129.85 (C-5), 130.56 (C-20), 132.73 (C-4), 133.46 (C-8), 135.08 (C-22), 140.02 (C-3), 165.67 (C-11), 167.87 (C-9), 169.80 (C-18), 170.86 (C-14). COSY ЯМР спектрі: H-21→H-22, H-21→H-20, H-6→H 5, H-6→H-7. HMQC ЯМР спектрі: H-23→C-23, H-7→C-7, H-2→C-2, H 20→C-20, H-6→C-6, H-21→C-21, H-5→C-5, H-22→C-22, H-4→C-4. HMBC ЯМР спектрі: H-23→C-14; H-10→C-11; H-24→C-18.

3.2.6 Никотин қышқылының жаңа амидтерін синтездеу әдістері

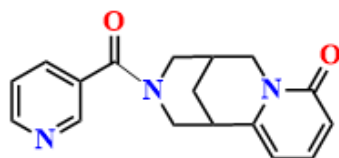
Никотин қышқылы амидтерін (2,53-2,55) дайындаудың жалпы тәртібі. 30 мл этанолдағы 0,31 М никотиноилхлоридінің (2.52) ерітіндісі 0,78 М триэтиламинмен және 0,26 М тиісті аминмен (морфолин, цитизин немесе 1-аминоадамантан) араластырылады. Реакция қоспасы 70-75°C температурада 10-11 сағат бойы араластырылады, содан кейін салқындатылады, сүзіледі және айналмалы буландырғышта буландырылады. Алынған өнім кремний гелі бағанында флеш-хроматографияланады. Элюенттер ретінде бензол, хлороформ және хлороформ мен этанолдың градиенттік қоспасы (100:1 → 10:1) қолданылады.

N-Морфолинамид никотин қышқылы (2.53) қою сары май түрінде бөлініп алынған. Шығымы 93%. 1H ЯМР спектрі (CDCl $_3$), δ , м.д., (J, Гц): 3.35-3.78 (8H, м, H- 2ax,6ax,2eq,6eq,3ax,5ax,3eq,5eq), 7.21-7.24 (1H, м, H-13), 8.27-8.28 (1H, м, H-14), 8.55 (2H, с, H-12,10). ^{13}C ЯМР спектрі



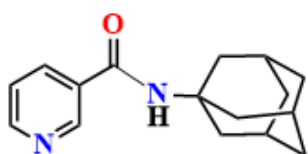
(DMCO- d_6), δ_C , м.б.: 42.67 (C-5), 47.78 (C-3), 64.53 (C-2), 66.75 (C-6), 123.59 (C-13), 131.20 (C-9), 135.18 (C-14), 147.90 (C-10), 150.88 (C-12), 167.74 (C-7). COSY ЯМР спектрі: H-13→H-14, H-13→H-12. HMQC ЯМР спектрі: H-13→C-13, H-14→C-14, H-12→C-12, H-10→C-10. HMBC ЯМР спектрі: H-3,5→C-2,6; H-13→C-9, C-12; H-14→C-10, C-12, C-7; H-10→C-13, C-9, C-14, C-12, C-7.

N-цитизинамид никотин қышқылы (2.54) сары кристалды зат түрінде бөлініп алынған. Шығымы 91,4 %. б.т. 161-164°C. 1H ЯМР спектрі (CDCl $_3$), δ , м.б., (J, Гц): 1.87-2.01 (3H, м, H- 12ax,12eq,3), 2.25-2.29 (1H, м, H- 2ax), 2.42-2.47 (1H, м, H- 4ax), 2.97-3.07 (1H, м, H-11), 3.20-3.26 (1H, м, H- 4eq), 3.55-4.15 (3H, м, H- 2eq,13ax,13eq), 5.80-5.99 (1H, м, H- 9), 6.42-6.44 (1H, м, H- 7), 7.03-7.25



(3H, м, H-^{8,21,22}), 8.01 (1H, уш. с, H-²⁰), 8.48 (1H, с, H-¹⁸). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δ_C, м.б.: 26.20 (C-12), 27.63 (C-3), 35.41 (C-11), 46.18 (C-2), 48.89 (C-13), 52.19 және 53.19 (C-4), 105.63 (C-9), 116.55 и 117.83 (C-7), 123.40 (C-21), 128.22 (C-17), 134.72 (C-22), 147.34 және 148.18 (C-10), 150.70 (C-20), 163.28 (C-6), 168.60 (C-14). COSY ЯМР спектрі: H-12ax,12eq→H-11, H-13ax→H-13eq, H-9→H-8, H-7→H-8. HMQC ЯМР спектрі: H-13ax,13eq→C-13, H-11→C-11, H-9→C-9, H-7→C-7, H-8→C-8, H-18→C-18. HMBC ЯМР спектрі: H-12→C-3, C-11, C-13, C-10; H-2→C-17, C-22; H-9→C-11, C-10, C-7; H-7→C-9; H-8→C-10, C-6.

N-Адамантиламид никотин қышқылы (2.55) сары ұнтақ түрінде бөлініп алынды. Шығымы 90,7%. б.т. = 275-277°C. ¹H ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ, м.б.,

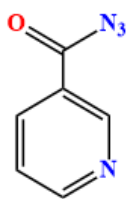


(J, Гц): 1.48 (6H, с, H-11ax, 11eq, 15ax, 15eq, 16ax, 16eq), 1.73 (6H, с, H-13ax, 13eq, 18ax, 18eq, 19ax, 19eq), 1.96 (3H, с, H-12,14,17), 3.65 (1H, уш. с, H-9), 7.21 (1H, с, H-3), 8.02 (1H, с, H-4), 8.52 (1H, с, H-2), 8.84 (1H, с, H-6). ¹³C ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ_C, м.д.: 28.73 (C-12,14,17), 35.66 (C-

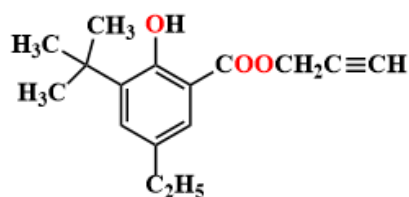
13,18,19), 45.64 (C-11,15,16), 51,37 (C-10), 121.12 (C-3), 131.50 (C-5), 136.02 (C-4), 147.04 (C-2), 150.05 (C-6), 168.04 (C-7). COSY ЯМР спектрі: H-13ax, 13eq, 18ax, 18eq→H-12,14. HMQC ЯМР спектрі: H-12,14,17→C-12,14,17, H-11ax, 11eq, 15ax, 15eq, 16ax, 16eq→C-11,15,16. HMBC ЯМР спектрі: H-11ax, 11eq, 15ax, 15eq, 16ax, 16eq→C-12,14,17, C-13,18,19, C-10.

3.2.7 Пиридинкарбон қышқылының азидін синтездеу әдістері

Никотин қышқылының азиді (2.56). 3,5 мл концентрлі азот қышқылындағы (95%) 2,23 г (0,016 М) никотин қышқылы гидразидінің және 2 мл судағы ерітіндісіне 0±2 °С температурада 5 мл судағы 2,7 г (0,039 М) натрий нитритінің ерітіндісі тамшылатып қосылады. Тұнба сүзіледі, сүзінді 20% Na₂CO₃ ерітіндісімен сілтіленеді және қосымша азид мөлшері сүзіледі. Жалпы шығымы 3,2 г (99 %), б.т. 47-48°C. ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃), δ, м.,., (J, Гц): 7.38-7.42 м (1H, H¹), 8.25-8.28 м (1H, H⁴), 8.80-8.81 (1H, H²), 8.19 с (1H, H⁶). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δ_C, м.,.: 123.45 (C3), 126.48 (C5), 136.63 (C4), 150.58 (C6), 154.53 (C2), 171.17 (C7).



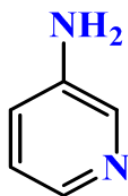
Изопропилпиридин-3-ил карбомат (2.58). 10 мл бензолдағы 0,5 г (0,0033 М) никотиноил азидіне (2.56) араластыра отырып, 0,26 г (0,0043 М) изопропил спирті қосылады. Реакция қоспасы 1 сағат бойы қайта тұндырылады, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындалатылады. Шикі өнім сүзіледі, кептіріледі және этилацетатпен қайта кристалданады. Өнім шығымы 0,3 г (44,11 %), ашық сары ұнтақ, б.т. 138-140°C. Инфрақызыл спектрі (KBr), ν, см⁻¹: 3415 (NH), 1685



Инфрақызыл спектрі (KBr), ν, см⁻¹: 3415 (NH), 1685

(CO_{амид}). ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃), δ, м.д., (J, Гц): 1.28 с (6H, H^{11,11,11,13,13,13}), 4.97-5.03 м (1H, H¹⁰), 8.66 с (1H, H⁷), 7.21-7.24 м (H, H³), 8.27-8.28 м (1H, H²), 8.03 с (1H, H⁴), 8.50 с (1H, H⁶). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δ_C, м.д.: 22.32 (C^{11,13}), 69.24 (C¹⁰), 153.60 (C⁸), 123.87 (C³), 125.98 (C⁴), 135.72 (C⁵), 140.13 (C⁶), 143.95 (C²). COSY ЯМР спектрі: H^{11,13}→H¹⁰, H³→H². HMQC ЯМР спектрі: H^{11,13}→C^{11,13}, H¹⁰→C¹⁰, H³→C³, H⁴→C⁴, H²→C², H⁶→C⁶. HMBC ЯМР спектрі: H^{11,13}→C¹⁰; H³→C⁵; H⁴→C²; H²→C³; H⁶→C⁴, C⁵, C².

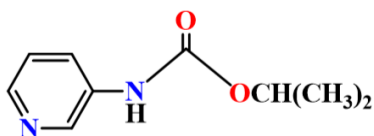
3-Аминопиридин (2.60). Никотиноилазид (2.56) (1 г, 6.751 ммоль),



алмастырылған ацетилен (1.75 г, 6.751 ммоль), CuSO₄×5H₂O (0.084 г, 0.337 ммоль) және натрий аскорбатының (0.066 г, 0.337 ммоль) ДМФА (8 мл) қоспасы 75°C температурада 8-10 сағат бойы араластырылады (бақылау ЖҚХ арқылы). Салқындаған кезде тұнба түзіліп, сүзіледі, гексанмен жуылады, кептіріледі, 3-аминопиридин

алынады (2.64). 3-аминопиридинді (2.64) бөліп алу үшін еріткішті вакуумда айдайды, қалдығы силикагелы бар (элюент - хлороформ, этанолмен хлороформ қоспасы) хроматографиялық бағаннан өтеді, қатынасы: 100:1 → 10:1). Бағаналы хроматографиядан кейін 0,74 г (42%) 3-аминопиридин алынды (2.60) б.т. 175-180°C және реакцияланбаған бастапқы ацетилен қосылысы. ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃ + CD₃OD), δ, м.д., (J, Гц): 6.30 с (2H, H^{7,7}), 7.44-7.46 м (1H, H³), 7.70-7.72 м (1H, H⁴), 8.44-8.46 (1H, H²), 8.71 с (1H, H⁶). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δ_C, м.д.: 122.00 (C⁴), 124.80 (C³), 137.85 (C⁶), 139.00 (C²), 146.20 (C⁵).

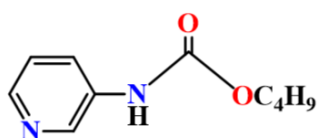
Изопропилпиридин-3-ил карбомат (2.61). 10 мл бензолдағы 0,5 г (0,0033 М) никотиноил азидіне 0,26 г (0,0043 М) изопропил спирті араластыра отырып



қосылады. Реакция қоспасы 1 сағат бойы қайта тұндырылады, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындатылады. Шикі өнім сүзіледі, кептіріледі және этилацетатпен қайта кристалданады.

Өнімнің шығымы 0,3 г (44,11%), ашық сары ұнтақ, б.т. 138-140°C. Инфрақызыл спектрі (KBr), ν, см⁻¹: 3415 (NH), 1685 (CO_{амид}). ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃), δ, м.д., (J, Гц): 1.28 с (6H, H^{11,11,11,13,13,13}), 4.97-5.03 м (1H, H¹⁰), 8.66 с (1H, H⁷), 7.21-7.24 м (H, H³), 8.27-8.28 м (1H, H²), 8.03 с (1H, H⁴), 8.50 с (1H, H⁶). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δ_C, м.д.: 22.32 (C^{11,13}), 69.24 (C¹⁰), 153.60 (C⁸), 123.87 (C³), 125.98 (C⁴), 135.72 (C⁵), 140.13 (C⁶), 143.95 (C²). COSY ЯМР спектрі: H^{11,13}→H¹⁰, H³→H². HMQC ЯМР спектрі: H^{11,13}→C^{11,13}, H¹⁰→C¹⁰, H³→C³, H⁴→C⁴, H²→C², H⁶→C⁶. HMBC ЯМР спектрі: H^{11,13}→C¹⁰; H³→C⁵; H⁴→C²; H²→C³; H⁶→C⁴, C⁵, C².

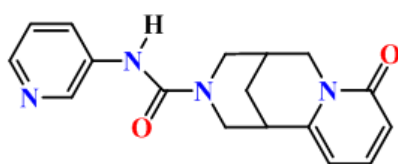
Бутил-пиридин-3-ил карбомат (2.62). 10 мл бензолдағы 0,5 г (0,0033 М) никотиноилазидке 0,32 г (0,0043 М) бутанолды араластырғанда қосылады.



Реакция қоспасы 1 сағат қайнатылады, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындатылады. Шикі өнім сүзіледі және кептіріледі. Өнімнің шығымы 0,47 г (64%),

ақ ұнтақ, б.т. 72-75°C. ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃), δ, м.д., (J, Гц): 0.88-0.93 м (3H, H^{13,13,13}), 1.33-1.40м (2H, H^{12,12}), 1.60-1.67 м (2H, H^{11,11}), 4.15-4.18 м(2H, H^{10,10}), 8.58 уш. с (1H, H⁷), 7.23-7.26 м (1H, H³), 8.28-8.29 м (1H, H²), 8.10 с (1H, H⁴), 8.52с (1H, H⁶). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δC, м.д.:13.81 (C¹³), 19.14 (C¹²), 31.16 (C¹¹), 65.46 (C¹⁰),123.97 (C³), 126.00 (C⁴), 135.93 (C⁵), 139.88 (C⁶),143.77 (C²), 154.26 (C⁸). COSY ЯМР спектрі: H13→H12, H12→H11, H11→H10, H3→H2. HMQC ЯМР спектрі: H13→C13, H12→C12, H11→C11,H10→C10, H3→C3, H4→C4, H2→C2, H6→C6. HMBC ЯМР спектрі: H13→C12, C11; H12→C13,C11, C10; H11→C13, C12, C10; H10→C12, C11, C8;H3→C5, C2; H4→C2; H2→C4; H6→C4, C5, C2.204

N'-(Пиридин-3-ил)цитизинокарбоксамид (2.63). 11,7 мл судағы 0,5129 г (0,0026 М) цитизинге 0,108 г (0,0026 М) натрий гидроксидін араластыра



отырып қосады және 0,5 г (0,0033 М) никотиноил азиді қосылады, калий карбонаты қоса отырып рН = 9,0-10,0 деңгейін сақтайды. Реакция қоспасы 2 сағат бойы араластырылады. Шикі өнім сүзіп, кептіреді және қалдығы силикагелі бар хроматографиялық

бағаннан өтеді (элюент - хлороформ, хлороформ мен этанол қоспасы, 100:1 → 10:1). Өнімнің шығымы 0,4 г (41 %), қою май түрінде. Инфрақызыл спектрі (KBr), ν, см-1: 3462 (NH), 1647 (СОамид). ¹H ЯМР спектрі(CDCl₃), δ, м.д., (J, Гц): 1.99 с (2H, H^{13ax,14}), 2.41-2.52 м (1H, H^{13eq}), 2.83-3.31 м (3H, H^{11ax,11eq,12}), 3.62-3.82 (2H, м, H^{15ax,22ax}), 4.01-4.20 м (1H, H^{15eq}), 4.79 уш. с (1H, H^{22eq}), 5.81-5.94 м (1H, H²⁰), 6.35-6.46 м (1H, H¹⁸), 7.15-7.24 м (4H, H^{19,3,4,6}), 8.02 с (1H, H⁷), 8.50 с (1H,H²). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δC, м.д.: 26.24(C¹⁴), 27.89 (C¹³), 34.88 (C¹²), 48.60 и 48.69 (C¹⁵ и C²²), 54.95 (C¹¹), 105.41 (C²⁰), 117.96 (C¹⁸),123.38 (C³, C⁴), 131.16 (C⁵), 134.75 (C⁶), 147.38(C²¹), 148.93 (C¹⁹), 150.76 (C²), 163.30 (C⁸),168.66 (C¹⁷). COSY ЯМР спектрі: H14→H13ax,H13ax→H12, H20→H19, H18→H19. HMQC ЯМР спектрі: H13ax,13eq,14→C13,14, H12→C12, H11ax→C11,H15eq→C15, H15ax,22ax→C15,22, H20→C20, H18→C18,H3→C3, H19→C19, H2→C2. HMBC ЯМР спектрі:H14→C13, H14→C12, H14→C15,22, H14→C11,H14→C21.

3.2.8 Табиғи алкалоидтардың фрагменттері бар никотин қышқылының жаңа тиомочевина туындыларын алу әдістері

Никотиноил изотиоцианатының синтезі (2.64). 150 мл этанолда ерітілген 5,72

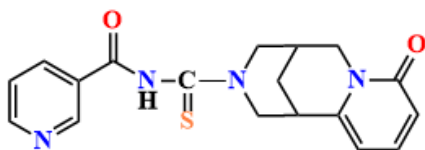


г (0,06 М) калий тиоцианатының ерітіндісі 400 мл этанолдағы 7 г (0,04 М) никотиноилхлоридінің ерітіндісіне араластыра отырып қосылады. Реакция қоспасы бөлме температурасында тұнба пайда болғанша 7 сағат бойы араластырылады. Тұнба сүзіледі, сүзінді буланады және

қалдық этанолдан қайта кристалданады. Шығымы 6,7 г (95,7%), қызғылт ұнтақ, б.т. 264-267°C.

Тиомочевиналарды синтездеудің жалпы әдісі (2.65)-(2.68). 30 мл этанолдағы 0,056 М алкалоид ерітіндісіне 30 мл этанолда ерітілген 0,056 М никотиноил изотиоцианат тамшылатып қосылады. Қоспа 25°C температурада 1 сағат, содан кейін 75-80°C температурада тағы 12 сағат араластырылады. Салқындағаннан кейін реакция қоспасы сүзіліп, айналмалы буландырғышта буландырылады. Алынған ашық сары өнімдер ацетонмен жуылады және этанолдан қайта кристалдану арқылы тазартылады. Қосылыстардың шығымы 27-86% құрады.

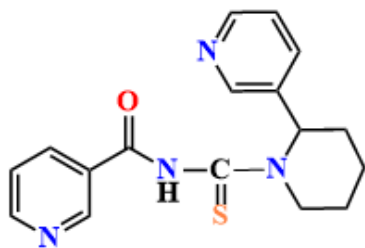
N-(Цитизино-3-карботиоил)никотинамид (2.65). Шығымы 86 %. б.т. 157-160°C. ¹H ЯМР спектрі (CDCl₃), δ, м.д., (J, Гц): 1.81-1.84 (1H, м, H-16), 1.97-



2.01 (1H, м, H-15ax), 2.46-2.59 (1H, м, H-15eq), 3.14-3.27 (5H, м, 13ax, 17ax, 14,24ax, 24eq), 3.71-3.79 (1H, м, H-13eq), 3.89-3.92 (1H, м, H-17eq), 6.21-6.23 (1H, м, H-22), 6.28 6.30 (1H, м, H-20), 7.35-7.39 (1H, м, H-21), 7.76 (1H, с, H-5), 8.51-8.52

(1H, м, H-4), 8.85 (1H, с, H-6), 9.01-9.24 (1H, м, H-2), 8.23 (1H, уш. с, H-9). ¹³C ЯМР спектрі (CDCl₃), δC, м.д.: 23.32 (C-16), 25.17 (C-15), 31.65 (C-14), 48.32 (C-13,17,24), 49.35 (C-23), 106.55 (C-22), 117.48 (C-18), 125.84 (C-5), 128.55 (C-3), 130.53 (C-4), 139.84 (C-2,21), 148.06 (C-23), 163.07 (C-19), 165.62 (C-7). COSY ЯМР спектрі: H-16→H-15ax, H-16→H-17ax, H-22→H-21, H-5→H-4, H-5→H-6. HMQC ЯМР спектрі: H-22→C-22, H-20→C-20, H-21→C-21, H-6→C-6, H-2→C-2. HMBC ЯМР спектрі: H-21→C-23, H-21→C-19.

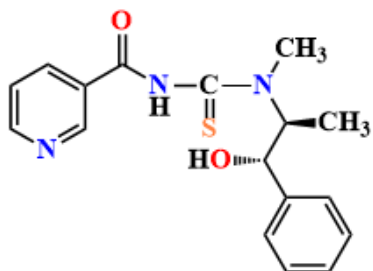
N-(Анабазино-1-карботиоил)-никотинамид (2.66). Шығымы 27%. б.т. 113-115°C. ¹H ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ, м.д., (J, Гц): 1.46-1.69 (3H, м, H-14ax,



15ax, 15eq), 1.94-2.25 (3H, м, H-14eq, 16ax, 16eq), 3.58-3.70 (2H, м, H-17ax, 17eq), 6.41 (1H, уш. с, H-13), 7.19-7.21 (1H, м, H-23), 7.59-7.62 (1H, м, H-5), 7.81-7.90 (2H, уш. с, H-9). ¹³C ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δC, м.д.: 28.73 (C-12,14,17), 35.66 (C-13,18,19), 45.64 (C-11,15,16), 51.37 (C-10), 121.12 (C-3), 131.50 (C-5), 136.02 (C-4), 147.04 (C-2), 150.05 (C-6), 168.04 (C-7).

COSY ЯМР спектрі: H-5→H-6, H-5→H-4. HMQC ЯМР спектрі: H-5→C-5, H-6→C-6, H-2→C-2. HMBC ЯМР спектрі: H-5→C-3, C-2.

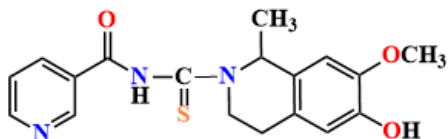
1-(Эфедрино)-1-карботиоил)никотинамид (2.67). Шығымы 47,8 %. б.т. 147-150°C. ¹H ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ, м.д., (J, Гц): 0.87 (3H, с, H-17,17,17), 2.57 (3H, с, H-13,13,13), 3.28



(1H, с, H-14), 5.14 (1H, с, H-15), 3.69 (1H, уш. с, H-16), 8.94 (1H, с, H-9), 7.22-7.30 (5H, м, H-19-23), 7.47 (1H, с, H-5), 8.20 (1H, с, H-4), 8.71 (1H, с, H-2), 9.01 (1H, с, H-2). ¹³C ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δC, м.д.: 9.61 (C-17), 30.90 (C-13), 59.76 (C-14), 69.88 (C-15), 124.31 (C-3), 126.32 (C-19,23), 127.16 (C-5), 127.74 (C-

21), 128.62 (C-20,22), 137.46 (C-4), 141.69 (C-18), 150.68 (C-6), 153.73 (C-2), 166.73 (C-7,10). ЯМР COSY: H-17→H-14, H-19,23→H-20,22, H-5→H-4. НМҚС ЯМР спектрі: H-17→C-17, H-13→C-13, H-14→C-14, H-15→C-15, H-19,23→C-19,23, H-20,21,22→C-20,21,22, H-4→C-4, H-5→C-5, H-2→C-2, H-6→C-6. НМВС ЯМР спектрі: H-17→C-14, C-15; H-13→C-14; H-15→C-17, C-14, C-19,23, C-18.

N-(Сальсолино-2-карботиоил)никотинамид (2.68). ШЫҒЫМЫ 44,3 %. б.т. 177-179°C. ¹H ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ, м.д., (J, Гц): 1.41-1.52 (3H, м, H-22,22,22),

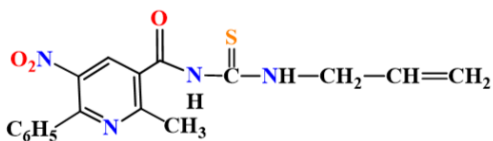


3.65 (3H, с, H-25,25,25), 3.97 (1H, уш. с. H-9), 6.41-6.54 (1H, м, H-18), 6.60-6.73 (1H, м, H-21), 2.33-2.45 (1H, м, H-14ax), 2.75-2.83 (1H, м, H-14eq), 2.76-2.83 (1H, м, H-13ax), 3.56-3.64 (1H, м, H-13eq), 4.22-4.32 (1H, м, H-17), 7.39-7.48 (1H, м,

H-5), 8.09-8.20 (1H, м, H-4), 8.60-8.72 (1H, м, H-2), 8.84-9.01 (1H, м, H-6). ¹³C ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ_C, м.д.: 19.62 (C-22), 24.85 (C-14), 38.30 (C-13), 50.23 (C-17), 56.34 (C-25), 110.42 (C-21), 115.48 (C-18), 124.33 (C-5), 124.73 (C-3), 127.00 (C-15,14), 137.50 (C-4), 146.42 (C-19), 147.27 (C-20), 150.68 (C-6), 153.75 (C-2), 166.76 (C-7). ЯМР COSY: H-22→H-17, H-5→H-4. ЯМР НМҚС: H-22→C-22, H-22→C-22, H-14ax→C-14, H-14eq→C-14, H-25→C-25, H-13ax→C-13, H-13eq→C-13, H-17→C-17, H-21→C-21, H-18→C-18, H-5→C-5, H-2→C-2, H-6→C-6, H-4→C-4. НМҚС ЯМР спектрі: H-22→C-17, H-22→C-16; H-25→C-19; H-18→C-14, H-18→C-20; H-21→C-13, C-19; H-4→C-6, C-7; H-2→C-4, C-5; H-6→C-4, H-6→C-2.

3.2.9 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылының тиосемикарбазидтерін алу әдістері

N-Аллил-2-(2-метил-5-нитро-6-фенил-никотиноил)гидразин-1-карботиоамид (2.69). Изопропил спиртіндегі 1,5 г (0,006 моль) 2-метил-5-нитро-6-

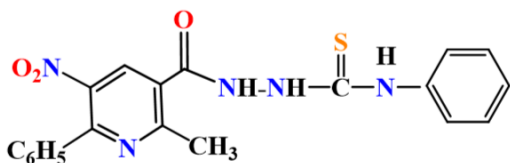


фенилникотин қышқылы мен 0,6 г (0,006 моль) аллил изотиоцианат қоспасы 180°C температурада 2 сағат бойы қыздырылып, араластырылады. Содан кейін реакция

қоспасы салқындатылады. Алынған тұнба сүзіліп, изопропил спиртінен қайта кристалданды. Ақ ұнтақ алынды, шығымы 94%, б.т. 195-198°C. ¹H ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ, м.д., (J, Гц): при 2.65 с (3H, H^{17,17,17}), 4.12 с (2H, H^{24,24}), 5.01-5.13 м (2H, H^{26,26}), 5.77-5.84 м (1H, H²⁵), 7.47-7.49 м (5H, H⁸⁻¹²), 8.40 с (1H, H⁴), 8.68 с (1H, H²³), 9.47 с (1H, H²⁰), 10.53 с (1H, H¹⁹). ¹³C ЯМР спектрі (ДМСО-d₆), δ_C, м.д.: 23.74 (C¹⁷), 46.40 (C²⁴), 115.70 (C²⁶), 128.59 (C^{9,11,5}), 129.23 (C^{8,12}), 130.45 (C¹⁰), 133.20 (C²⁵), 135.30 (C⁷), 136.37 (C⁴), 143.48 (C³), 152.53 (C²), 161.06 (C⁶), 165.76 (C¹⁵), 182.61 (C²¹). COSY ЯМР спектрі: H²⁴→H²⁶, H²⁴→H²⁵, H²⁴→H²³, H²⁶→H²⁵. НМҚС ЯМР спектрі: H¹⁷→C¹⁷, H²⁴→C²⁴, H²⁶→C²⁶, H²⁵→C²⁵, H²³→C²³, H⁸⁻¹²→C⁸⁻¹². НМВС ЯМР спектрі: H¹⁷→C⁵, C³, C⁶; H²⁰→C²¹.

2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)-*N*-фенилгидразин-1-карботиоамид

(2.70) 2-метил-5-нитро-6-фенилникотин қышқылынан (0,011 моль) және фенил



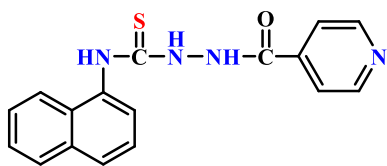
изотиоцианаттан (0,011 моль) (2.69)

қосылысына ұқсас түрде алынды. Өнімнің шығымы 85%, б.т. 188°C. ¹H ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ, м.д., (J, Гц): кезінде 2.70 (3H, H^{17,17,17}), 3.48 с (1H, H²³), 7.15-7.18 м (1H,

H²⁷), 7.28-7.35 м (2H, H^{26,28}), 7.40 с (2H, H^{25,29}), 7.47-7.52 м (5H, H⁸⁻¹²), 8.72 с (1H, H⁴), 9.79-9.85 м (1H, H²⁰), 10.72 уш. с (1H, H¹⁹). ¹³C ЯМР спектрі (DMCO-d₆), δ_C, м.д.: 23.76 (C¹⁷), 128.60 (C^{27,26,28,25,29}), 128.83 (C¹⁰), 129.22 (C^{9,11,5}), 130.44 (C^{8,12}), 133.25 (C⁴), 143.54 (C³), 152.41 (C²), 166.83 (C⁶), 161.03 (C^{21,15}). COSY ЯМР спектрі: H²⁷→H^{26,28}, H^{25,29}→H^{26,28}. HMQC ЯМР спектрі: H¹⁷→C¹⁷, H²⁷→C²⁷, H^{26,28}→C^{26,28}, H⁴→C⁴. HMBC ЯМР спектрі: H¹⁷→C⁵, C³, C⁶, C¹⁵.

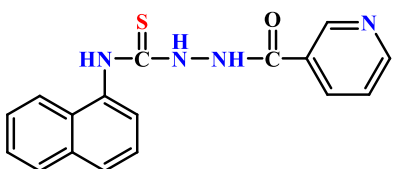
3.2.10 Нафтилтиосемикарбазидтер мен олардың β-тұйықдекстринмен супрамолекулалық кешендерінің синтезі

N-(Нафтаден-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.71). 15 мл



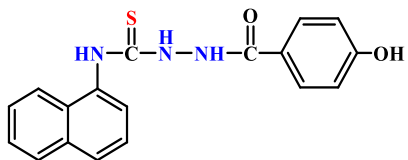
этанолдағы 0,0027 ммоль 1-нафтил изотиоцианат 15 мл этанолдағы 0,0027 ммоль изоникотин қышқылы гидразидінің қоспасына араластыра отырып қосылды. Реакциялық қоспа 90°C температурада 3-5 сағат бойы араластырылды, өнім сүзіліп, кептіріліп, изопропил спиртінен қайта кристалданды. Шығымы 0,75 г (86,7%), б.т. 221-225°C.

N-(Нафтаден-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамид (2.72). Ол (2.71)



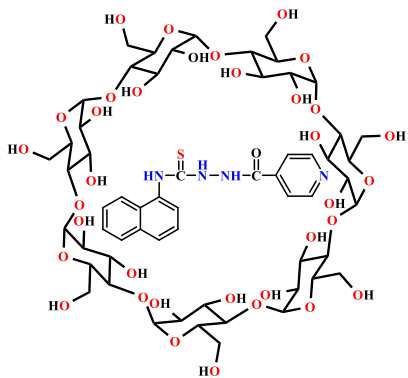
қосылысына ұқсас түрде 15% этанолдағы никотин қышқылы гидразидінен (0.0027 ммоль) және 1-нафтил изотиоцианатынан (0.0027 ммоль) алынды. Шығымы 0,70 г (80,4%), ақ ұнтақ, б.т. 202-204°C.

2-(4-гидроксibenзоил)-*N*-(нафтаден-1-ил)-гидразино-1-карботиоамид (2.73). Ол

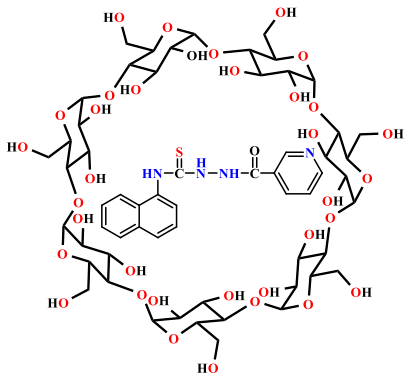


(2.71) қосылысына ұқсас түрде 55 мл этанолдағы 4-гидроксibenзой қышқылы гидразидінен (0.0027 ммоль) және 15 мл этанолдағы 1-нафтил изотиоцианаттан (0.0027 ммоль) алынды. Шығымы (2.73) 0,78 г (86%), ақ ұнтақ, б.т. 198-200°C. ¹H ЯМР

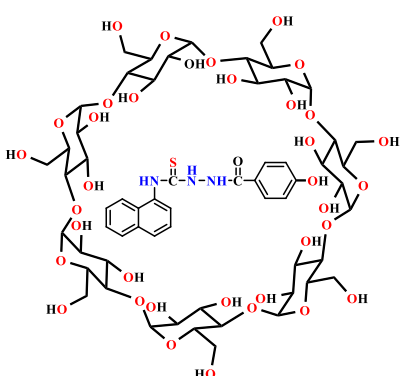
спектрі (C₃D₆O), δ, м.д., (J, Гц): 3.19 уш. с (1H, H⁷), 7.04-8.04 м (11H, H^{2,6,3,5,18-21,22-24}), 9.00-9.81 м (3H, H^{11,14,10}). ¹³C ЯМР спектрі (C₃D₆O), δ_C, м.д.: 115.23 (C^{2,6,22}), 123.67 (C²¹), 125.27, 127.40 и 128.07 (C^{20,19,18,23,4}), 130.31 (C^{3,5,16}), 135.58 (C¹⁷), 142.01 (C¹⁵), 161.26 (C¹), 166.62 (C¹²), и 184.66 (C⁸). COSY ЯМР спектрі: H²⁰→H²¹, H^{2,6}→H^{3,5}. HMQC ЯМР спектрі: H^{2,6}→C^{2,6}, H^{3,5}→C^{3,5}, H²¹→C²¹, H^{20,19,18,23}→C^{20,19,18,23}.



N-(нафталин-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамидтің β -тұйықдекстринмен қосылған қосынды кешені (2,74) 20 мл диметилсульфоксидтегі 0,0003 М 2 *N*-(нафталин-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамидтен және 10 мл судағы 0,0003 М β -циклодекстриннен алынды. Шығымы 0,34 г (79%), б.т. 221-240°C.



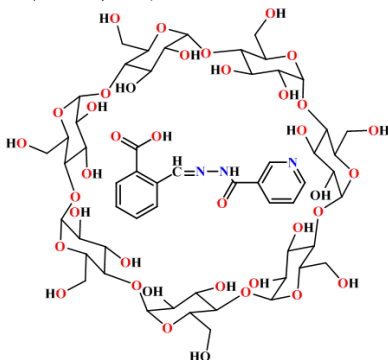
N-(нафталин-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамидтің β -ТД қосылған кешені (2.75), (2.66) қосылысына ұқсас түрде 10 мл этанолдағы 0.00015 М 2 *N*-(нафталин-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамидтен (2.79) және 15 мл судағы 0.0003 М β -тұйықдекстриннен алынды. Шығымы 0,17 г (77,9%), б.т. 220-238°C.



2-(4-гидроксибензоил)-*N*-(нафталин-1-ил)-гидразино-1-карботиоамидтің β -тұйықдекстрин қосылған қосынды кешені (2.76), (2.66) қосылысына ұқсас түрде 10 мл этанолдағы 0.000148 М 2-(4-гидроксибензоил) *N*-(нафталин-1-ил)-гидразино-1-карботиоамидтен және 10 мл судағы 0.000148 М β -циклодекстриннен алынды. Шығымы 0,20 г (94%), б.т. 225-250°C

3.2.11 Тұйықдекстриндермен никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразондарының супрамолекулалық кешендерін алу әдістері

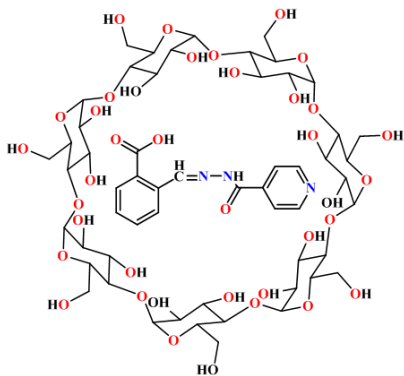
2-((2-никотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының β - β -тұйықдекстрин (2,77) қосынды кешені. 15 мл судағы β - β -тұйықдекстриннің (0,0006 моль)



қаныққан ерітіндісі 7 мл ДМФА-мен 2-((2-никотиноилгидразоно)метил)бензой (2.40) қышқылының (0,0006 М) концентрацияланған ерітіндісіне тамшылатып қосылады, ал қоспа 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады (ЖҚХ бақылауы арқылы). Салқындату кезінде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім бөлме температурасында (22-23°C) кептіріледі.

Гидразонның β-циклодекстринмен қосынды кешені ақ ұнтақ түрінде алынды. Жалпы өнімнің шығымы (2.88) 1:1 β-тұйықдекстриннің гидразонға қатынасында, 20%-ды құрады, (б.т. 230-256°C), және 1:2 қатынасында, 31%-ды құрады (б.т. 260-268°C).

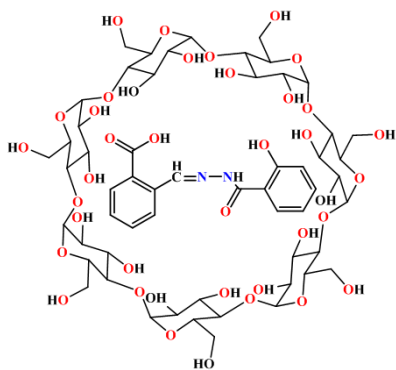
2-(2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының β-тұйықдекстринмен (2.78) қосынды кешені. 7 мл этанолдағы 2-(2-



изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (2.40) (0,0006 М) концентрацияланған ерітіндісіне 1:1 және 1:2 қатынасында 15 мл судағы β-тұйықдекстриннің (0,0006 моль) қаныққан ерітіндісі тамшылатып қосылады, 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады (ЖҚХ бақылауы арқылы). Салқындату кезінде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім бөлме

температурасында (22-23 °С) кептіріледі. Гидразонның β-тұйықдекстринмен қосынды кешені ақ ұнтақ түрінде алынды. Жалпы өнімнің шығымы (2.89) 1:1 циклодекстриннің гидразонға қатынасында 56%-ды құрады (б.т. 212-270°C), және 1:2 қатынасында 62%-ды құрады (б.т. 212-270°C).

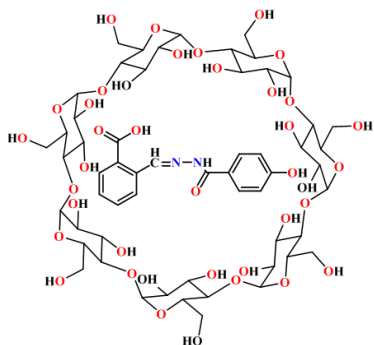
2-((2-(2-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының β-циклодекстринмен (2,79) қосынды кешені. 15 мл судағы β-циклодекстриннің



(0,0006 моль) қаныққан ерітіндісі 7 мл ДМФА-мен 2-((2-(2-гидроксибензоилгидразоно)метил)бензой қышқылының (0,0006 М) концентрлі ерітіндісіне тамшылатып 1:1 және 1:2 қатынасында қосылды және қоспа 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылды (ЖҚХ бақылауы арқылы). Салқындату кезінде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзілді. Соңғы өнім бөлме температурасында (22-23 °С) кептірілді. Гидразонның β-циклодекстринмен

(2,79) қосынды кешені ақ ұнтақ ретінде алынды. 1:1 циклодекстриннің гидразонға қатынасында 13%-ды құрады (б.т. 233-265°C), және 1:2 қатынасында 25%-ды құрады (б.т. 236-266°C).

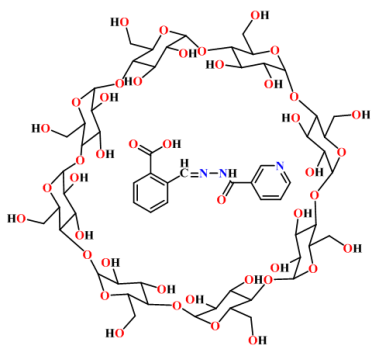
2-(2-(4-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының β-тұйықдекстринмен (2.80) қосынды кешені. 10 мл судағы β-тұйықдекстриннің



(0.0008 М) қаныққан ерітіндісі 30 мл этанолдағы 2-(2-(4-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының (0.0008 М) концентрацияланған ерітіндісіне тамшылатып қосылады және 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады. Салқындату кезінде пайда болған тұнба Шот

воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім бөлме температурасында кептіріледі. Гидразонның β -циклодекстринмен (2.80) қосынды кешені ақ ұнтақ түрінде алынды. Жалпы өнімнің шығымы 1:1 тұйықдекстриннің гидразонға қатынасында 25%-ды құрады (б.т. 235-268°C), және 1:2 қатынасында 39%-ды құрады (б.т. 235-270°C).

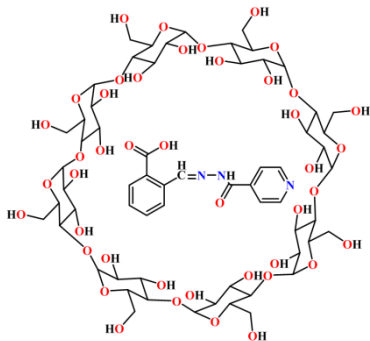
2-((2-никотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының γ -тұйықдекстринмен (2.81) қосылған қосынды кешені. 10 мл судағы γ -тұйықдекстриннің (0.00055 М)



қаныққан ерітіндісі 7 мл ДМФА-мен 2-((2-никотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (0.00055 М) концентрацияланған ерітіндісіне тамшылатып 1:1 және 1:2 қатынасында қосылады және қоспа 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады. Салқындаған кезде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім бөлме температурасында кептіріледі. Гидразонның γ -тұйықдекстринмен (2.81) қосылған қосынды кешені

сары ұнтақ түрінде алынды. Жалпы өнімнің шығымы циклодекстриннің гидразонға 1:1 қатынасында 12%-ды құрады (б.т. 229-274°C), және 1:2 қатынасында 25%-ды құрады (б.т. 231-276°C).

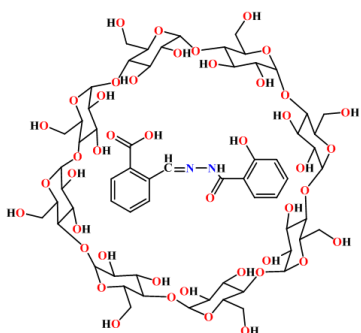
2-(2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының γ -тұйықдекстринмен (2.82) қосылу кешені. 10 мл судағы γ -тұйықдекстриннің (0.00055 М)



қаныққан ерітіндісі 10 мл этанолдағы 2-(2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензой қышқылының (0.00055 М) концентрацияланған ерітіндісіне тамшылатып қосылады, ал қоспа 50-60 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады. Салқындаған кезде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім бөлме температурасында кептіріледі. Гидразонның γ -тұйықдекстринмен (2.82) қосылу кешені ақ ұнтақ түрінде алынды. Жалпы

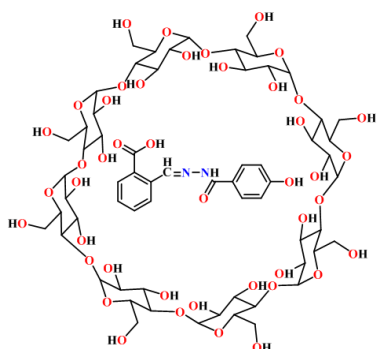
өнімнің шығымы циклодекстриннің гидразонға 1:1 қатынасында 32%-ды құрады (б.т. 213-272°C), және 1:2 қатынасында 35%-ды құрады (б.т. 213-275°C).

2-((2-(2-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының γ -тұйықдекстринмен (2.83) қосынды кешені. 15 мл судағы γ -циклодекстриннің (0.00047 М)



қаныққан ерітіндісі 7 мл этанолдағы 2-((2-(2-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының (0.00047 М) концентрацияланған ерітіндісіне тамшылатып 1:1 және 1:2 қатынасында қосылады және қоспа 50-70 °С температурада 3-4 сағат бойы араластырылады. Салқындату кезінде пайда болған тұнба Шот воронкасы арқылы сүзіледі. Соңғы өнім

бөлме температурасында кептіріледі. Гидразонның γ -циклодекстринмен (2.83) қосынды кешені сары ұнтақ түрінде алынды. Жалпы өнімнің шығымы циклодекстриннің гидразонға 1:1 қатынасында 21%-ды құрады (б.т. 233-270°C), және 1:2 қатынасында 35%-ды (б.т. 236-272 °C).



2-((2-(4-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылының γ - түйықдекс-тринмен (2.84) қосынды кешені. 10 мл судағы γ - түйықдекс-триннің қаныққан ерітіндісі 12 мл этанолдағы 2-((2-(4-гидроксибензоил)гидразоно)метил)бензой қышқылы-

ҚОРЫТЫНДЫ

Қойылған мақсаттарға шешімнің толықтығын бағалау. Бұл диссертацияның мақсаты бір биоактивті зат молекуласындағы бірнеше биофрагменттері бар жаңа субстраттарды мақсатты функционализациялау және комбинаторлық синтездеуге теориялық және қолданбалы тәсілдерді әзірлеу болды. Изоникотиндік, никотиндік және күкірт, азот, нитро және галоген алмастырғыштары бар 2- және 4-гидроксибензой қышқылының гидразидтері сияқты белгілі биоактивті қосылыстар бастапқы субстраттар ретінде қарастырылды. Жұмыс нәтижесінде алынған қосылыстардың құрылымын, олардың реактивтілігін, стерео- және аймақтық бағытталған түзілу ерекшеліктерін, сондай-ақ синтезделген қосылыстардың биологиялық белсенділіктерін алғашқы скринингтен өткізуді, кешенді зерттеуді қамтиды. Диссертацияның барлық көрсетілген мақсаттарына сәтті қол жеткізілді. Пиридинкарбон және гидроксibenзой қышқылдарына негізделген 66 жаңа полифункционалды туындылар синтезделіп, сипатталды. Синтезделген қосылыстар биологиялық белсенділіктерге скринингтік сынақтардан өтті және айқын вирусқа қарсы әсері бар, перспективалы қосылыс анықталды.

Нәтижелерді нақты пайдалану үшін ұсыныстар мен бастапқы деректерді әзірлеу. Зерттеу барысында никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің жаңа туындыларын алу әдістері жасалып, қолайлы синтез жағдайлары анықталды. Алынған қосылыстардың құрылымы ИҚ, УК, ЯМР, масс-спектр, рентгенқұрылымдық талдаулар мен ЖТСХ арқылы расталды. Сонымен қатар, бұл мәліметтер Кембридж құрылымдық дерекқорын толықтыруға мүмкіндік берді. Бірқатар синтезделген заттар әрі қарай олардың биологиялық қасиеттерін зерттеу үшін скринингтен өтті. Изоникотин, никотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары гидразидтерінің жаңа полифункционалды туындыларын мақсатты іздеу және синтездеу бойынша зерттеулердің нәтижелеріне сүйене отырып, келесі қорытындыларға қол жеткізілді:

1. 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид негізінде алғаш рет жаңа гидразондар мен тиосемикарбазидтер алынды және олардың құрылымы зерттелді. Микробқа қарсы белсенділікті тексеру кезінде 2-((2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)гидразоно)метил) бензой қышқылы *Bacillus cereus* бактериясына қарсы ең жоғары әсер көрсетті.

2. Никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері хош иісті альдегидтермен әрекеттескенде, микробқа және вирусқа қарсы белсенділігі бар жаңа гидразондар түзіледі. Ал 2-формилбензой қышқылымен жүргізілген реакциялар нәтижесінде гидразондар және олардың гетероциклді туындылары – фталиимидиндер жоғары шығыммен алынды.

3. Курциус трансформациясы кезінде никотин қышқылы азидінен аралық изоцианат түзіледі. Оны спирттермен және аминдермен әрекеттестіру арқылы жаңа уретандар мен мочевины туындылары алынды.

4. Никотин қышқылының табиғи алкалоид фрагменттері бар жана тиомочевиналық туындылары тиокарбамидтік байланыс арқылы екі сатыда синтезделді.

5. Су-спирт ортасында никотин, изоникотин, 2- және 4-гидроксибензой қышқылдары негізіндегі гидразондардың β - және γ -тұйықдекстриндермен суда еритін кешендерін алу үшін қолайлы жағдайлар анықталды. Молекулалық докинг нәтижелері «қожайын-қонақ» типіндегі кешендердің түзілу қабілетін салыстыруға мүмкіндік берді.

6. Алынған қосылыстарға биологиялық сынақтар жүргізілді. Нәтижесінде микробқа, вирусқа қарсы және гемореологиялық қасиеттері бар белсенді қосылыстар анықталды. Сонымен қатар, вирусқа қарсы белсенділігі жоғары қосылыстың суда еритін түрін алу бойынша зертханалық технология әзірленді.

Нәтижелерді нақты пайдалану бойынша ұсыныстар мен бастапқы деректер. Зерттеу нәтижелері теориялық та, практикалық та маңызға ие. Жұмыс барысында медицинада белгілі изоникотин, никотин және 2-, 4-гидроксибензой қышқылдарының гидразидтері негізінде жана қосылыстар алу әдістері әзірленді. Нәтижесінде вирусқа қарсы белсенділігі жоғары 2-((2-изоникотиноилгидразоно) метил)бензой қышқылын («Гинказон») синтездеудің зертханалық-технологиялық регламенті ұсынылды. Бұл қосылыс әрі қарай жана вирусқа қарсы дәрі жасау үшін қосымша фармацевтикалық зерттеулерге ұсынылады.

ПАЙДАЛАНЫЛГАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. - Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1976. - 260 с.
2. Wong C.S.M., Kwok J.C., Richardson D.R. A novel orally active chelator of the aroylhydrazone class that induces iron excretion from mice // *Biochim Biophys Acta*. - 2004. - № 70. - P. 1739.
3. O'Brien R.J., Nunn P.P. The need for new drugs against tuberculosis obstacles, opportunities and next steps // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. - 2001. - № 163. - P. 1055-1058. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.5.2007122>
4. Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Основные направления поиска новых противотуберкулезных средств (обзор) // *Химико-фармацевтический журнал*. - 2000. - Т. 34, № 1. - С. 12-19. <https://doi.org/10.1007/BF02524551>
5. Газалиев А.М., Журинов М.Ж., Нуркенов О.А., Кулаков И.В. Химия и фармакология гидразидов. - Алматы: Ғылым, 2002. - 130 с.
6. Padma A., Beall L.S., Heidelbaugh T.M., Liu B., Sheehan S.M. A one-pot bicycloannulation method for the synthesis of tetrahydroisoquinoline systems // *Journal of Organic Chemistry* - 2000. - №65(9). - P. 2684-2695. <https://doi.org/10.1021/jo991742h>
7. Целенаправленный синтез и поиск новых антибактериальных и антитрихофитозных средств на основе природного алкалоида анабазина и его синтетических аналогов: отчет о НИР // ТОО «ИОСУ РК». - Караганды, 2009. - 74 с.
8. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. - Караганда: Гласир, 2010. - 224 с.
9. Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Ухов С.В., Юшкова Т.А., Махмудов Р.Р. Синтез и биологическая активность амидов пиридин-2-карбоновой кислоты // *Фундаментальные исследования* - 2014. - № 9. - С.606-610. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34896>
10. Петрова С.С., Петров Е.С., Гильманов Р.З., Каримова Р.Г., Гарипов Т.В. Синтез амидов 5-бромникотиновой кислоты как потенциальных биологически активных веществ // *Вестник Казанского технологического университета*. - 2015. - Т.18, № 20. - С. 50-52.
11. Машковский М.Д. Лекарственные средства (16-е изд.). - Москва: ООО РИА «Новая волна», 2021. - 1216 с.
12. Дубровин А.Н., Михалев А.И., Ухов С.В., Юшкова Т.А., Махмудов Р.Р. Синтез и биологическая активность амидов пиридин-2-карбоновой кислоты // *Фундаментальные исследования*. - 2014. - № 9 (часть 3). - С. 606-610.
13. Акишина Е.А., Казак Д.В., Дикусар Е.А. Синтез функционально замещенных сложных эфиров никотиновой и изоникотиновой кислот // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук* - 2020. - Т. 56, №3. - С. 301-310. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-3-301-31>
14. Altaf A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E. A Review on the medicinal importance of pyridine derivatives // *Journal of drug design*

medical chemistry. - 2015. - Vol. 1. - P. 1-11.
<https://doi.org/10.11648/j.jddmc.20150101.11>

15. Gasperi V., Sibilano M., Savini I., Catani M.V. Niacin in the central nervous system: an update of biological aspects and clinical applications // International Journal of Molecular Sciences. - 2019. - Vol. 20(4). - P. 974.
<https://doi.org/10.3390/ijms20040974>

16. Bagri A.E., Dyadyk A.I., Khomenko M.V. Hypolipidemic medications: current use and future perspectives. Part 3. Statin's using in different patient's category // Atherosclerosis. - 2016. - Vol. 12(1). - P. 61-68.

17. Kothawade P.B., Thomas A.B., Chitlange S.S. Novel niacin receptor agonists: a promising strategy for the treatment of dyslipidemia // Mini Reviews in Medicinal Chemistry. - 2021. - Vol. 21(17). - P. 2495-2510.
<https://doi.org/10.2174/1389557521666210125144921>

18. Skrebitsky V.G., Sharonova I.N. Nicotinic acetylcholine receptors in the central nervous system: functional role and therapeutic potential // Bulletin of the National Society for the Study of Parkinson's Disease and Movement Disorders. - 2018. - Vol. 2. - P. 10-20.

19. Josey J.A., Wallace E.M., Du X., Goggin B. Compositions for use in treating pulmonary arterial hypertension // International Patent Application WO 2013145032. - 2013.

20. Mahomed-ahmed A.H.A., Wilson M.P., Albuera M., Chen T., Mills P.B., Footitt E.J., Clayton P.T., Tuleu C.J. Quality and stability of extemporaneous pyridoxal phosphate preparations used in the treatment of paediatric epilepsy // Journal of Pharmacy and Pharmacology. - 2017. - Vol. 69. - P. 480-488.
<https://doi.org/10.1111/jphp.12701>

21. Karthikeyan M.S., Dasappa D.J., Poojary B., Bhat K.S., Holla B.S., Kumari N.S. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2006. - Vol. 14, №22. - P. 7482-7489. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.07.015>

22. Казак Д.В., Дикусар Е.А., Акишина Е.А., Алексеев Р.С., Бумагин Н.А., Поткин В.И. Синтез и свойства сложных эфиров и амидов пиридин- и 1,2-азолкарбоновых кислот // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук. - 2021. - Т.57, № 2. - С. 185-194. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-2-185-194>

23. Rudrapal M., Biplab D. Chemistry and biological importance of heterocyclic schiff's bases // International research journal of pure and applied chemistry. - 2013. - Vol. 3, № 3. - P. 232-249.
<http://dx.doi.org/10.9734/IRJPAC/2014/3996>

24. Li Y., Yang Z.S., Zhang H., Cao B.J., Wang F.D., Zhang Y., Shi Y.L., Yang J.D., Wu B.A. Synthesis and biological evaluation of novel quinazoline derivatives as antitumor agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2003. - Vol. 11. - P. 4363-4368. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00499-1](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00499-1)

25. Villar R., Encio I., Migliaccio M., Gil M.G., Martinez-Merino V. Synthesis and cytotoxic activity of lipophilic sulphonamide derivatives of the

benzo[b]thiophene 1,1-dioxide // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2004. - Vol. 12. - P. 963-968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.12.012>

26. Venugopal K.N., Jayashree B.S. Microwave-induced synthesis of schiff bases of aminothiazolyl bromocoumarins as antibacterials // Indian Journal of Pharmaceutical Sciences. - 2008. - Vol. 70. - P. 88-91. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.40338>

27. Kaymakçioğlu K.B., Oruç E.E., Unsalan S., Kandemirli F., Shvets N., Rollas S., Anatholy D. Synthesis and characterization of novel hydrazone-hydrazones and the study of their structure-antituberculosis activity // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2006. - Vol. 41, №11. - P. 1253-1261. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2006.06.009>

28. Lucica V.A. Transition metal complexes with hydrazones derived from isonicotinic acid hydrazide: PhD thesis. - Budapest: University of Budapest, Department of Chemistry, 2012. - 3 p.

29. Sreerama S., Subramanya G., Pal S. A Novel carboxylate-free ferromagnetic trinuclear μ_3 -oxo-manganese(III) complex with distorted pentagonal-bipyramidal metal centers // Inorganic Chemistry. - 2002. - Vol. 41 (19). - P. 4843-4845. <https://doi.org/10.1021/ic0202559>

30. Filomena M., Susana S., Cristina V., Ruben E., Lídia S. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity // European Journal of Medicinal Chemistry. - 2014. - №81. - P. 119-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.077>

31. Bernhard P.V., Wilson G.J., Sharpe P.C., Kalinowski D.S., Richardson D.R. Tuning the antiproliferative activity of biologically active iron chelators: characterization of the coordination chemistry and biological efficacy of 2-acetylpyridine and 2-benzoylpyridine hydrazone ligands // Journal of Biological Inorganic Chemistry. - 2008. - №13. - P. 107. <https://doi.org/10.1007/s00775-007-0300-4>

32. Serna E.Z., Urtiaga K.M., Barandika M.G., Cortes R., Martin S., Lezama L., Arriotua M I., Rojo T. Dicubane-like tetrameric cobalt(II)-pseudohalide ferromagnetic clusters // Inorganic Chemistry - 2001. - Vol.40, №18. - P. 4550-4555. <https://doi.org/10.1021/ic0013476>

33. Andres H., Clemente-Juan J.M., Basler R. Magnetic polyoxometalates: anisotropic antiferro- and ferromagnetic exchange interactions in the pentameric cobalt(II) cluster // Inorganic Chemistry. - 2001. - Vol.40, №8. - P. 1943-1950. <https://doi.org/10.1021/ic001437a>

34. Ababei L.V., Kriza A., Muşuc A.M., Andronescu C. Synthesis and characterization of new complexes of some divalent transition metals with 2-acetylpyridyl-isonicotinoylhydrazone // Journal of Thermal Analysis and Calorimetry. - 2011. - Vol. 107, №2, 573-584. <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1457-1>

35. Küçükgül Ş.G., Oruç E.E., Rollas S., Şahin F., Özbek A. Synthesis, characterization and biological activity of novel 4-thiazolidinone, 1,3,4-oxadiazole and some related compounds // European journal of medicinal chemistry. - 2002. - Vol. 37, №3. - P. 197-206. [https://doi.org/10.1016/S0223-5234\(02\)01356](https://doi.org/10.1016/S0223-5234(02)01356)

36. Darnell G., Richardson D.R. The potential of iron chelators of the pyridoxal isonicotinoyl hydrazone class as effective antiproliferative agents III: the effect of the ligands on molecular targets involved in proliferation // *Blood*. - 1999. Vol. 94, № 2. - P. 781-792. https://doi.org/10.1182/blood.V94.2.781.414K32_781_792
37. Becker E.M., Lovejoy D.B., Greer J.M., Watts R., Richardson D.R. Identification of the di-pyridyl ketone isonicotinoyl hydrazone (PKIH) analogues as potent iron chelators and anti-tumour agents // *British Journal of Pharmacology*. - 2003. - №138. P. 819. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0705089>
38. Sriram D., Yogeewari P., Madhu K. Synthesis and *in vitro* antitubercular activity of some 1-[(4-sub)phenyl]-3-(4-{1-[(pyridine-4-carbonyl)hydrazono]-ethyl} phenyl)thiourea // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2006. - №14. - P. 876-878. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.004>
39. Imramovský A., Polanc S., Vinšová J., Kočevár M., Jampílek J., Rečková Z., Kaustová J. A new modification of anti-tubercular active molecules // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. - 2007. - №15. - P. 2551-2559. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.01.051>
40. Sriram D., Yogeewari P., Madhu K. Synthesis and *in vitro* and *in vivo* antimycobacterial activity of isonicotinoyl hydrazones // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2005. - №15. - P. 4502-4505. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.07.011>
41. Govindasami T., Pandey A., Palanivelu N., Pandey A. Synthesis, characterization and antibacterial activity of biologically important vanillin related hydrazone derivatives // *International Journal of Organic Chemistry*. - 2011. - Vol. 1. - P. 71-77. <https://doi.org/10.4236/ijoc.2011.13012>
42. Singh M., Raghav N. Biological activities of hydrazones: a review // *International journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*. - 2011. - Vol. 3, № 4. - P. 26-32. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2011v3i4.2638>
43. Pahontu E., Fala V., Gulea A., Poirier D., Tapcov V., Rosu T. Synthesis and characterization of some new Cu(II), Ni(II) and Zn(II) complexes with salicylidene thiosemicarbazones: antibacterial, antifungal and *in vitro* antileukemia activity // *Molecules*. - 2013. - Vol.18, №8. - P. 8812-8836. <https://doi.org/10.3390/molecules18088812>
44. Narang R., Narasimhan B., Sharma S., Sriram D., Yogeewari P., De Clercq E., Pannecouque C., Balzarini J. Synthesis, antimycobacterial, antiviral, antimicrobial activity and QSAR studies of nicotinic acid benzylidene hydrazide derivatives // *Medicinal Chemistry Research*. - 2012. - Vol.21, №8. - P. 1557-1576. <https://doi.org/10.1007/s00044-011-9664-7>
45. Ионова В.А. Синтез и химические превращения оксо- и гидроксопроизводных фенилкарбаматов // Министерство образования и науки РФ ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет» 02.00.03 – Органическая химия диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук. Астрахань, - 2015. - 65 с.

46. Filomena M., Susana S., Cristina V., Ruben E., Lídia S., Susana V., Marina R., Vanessa M., Henrique F.C., João A.S., et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity // *European Journal of Medicinal Chemistry*. - 2014. - №81. - P. 119-138. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.04.077>
47. Machado D., Couto I., Perdigão J., Rodrigues L., Portugal I., Baptista P., Veigas B., Amaral L., Viveiros M. Contribution of efflux to the emergence of isoniazid and multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* // *Plos One* 7. - 2012. - №7(4). - Article e34538. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0034538>
48. Alessandro D.L., Valentina O., Barbara S., Cenzo C., Maria L.S., Maria T.C. Activity of a new class of isonicotinoylhydrazones used alone and in combination with isoniazid, rifampicin, ethambutol, para-aminosalicylic acid and clofazimine against *Mycobacterium tuberculosis* // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. - 2002. - №49. - P. 275-282. <https://doi.org/10.1093/jac/49.2.275>
49. Федоряк С.Д., Присяжнюк П.В., Сидорчук И.И. Синтез и биологическая активность изоникотиноилгидразонов некоторых ди- и трикарбонильных соединений // *Химико-фармацевтический журнал* - 1982. - № 1. - С. 48-50.
50. Колено Д.И. Модификация гидразидов изоникотиновой и *n*-бромбензойной кислот карбонильными соединениями // *Наука и современность, химические науки*. - 2012. - С. 241-244.
51. Rollas S., Kücükgülzel S.G. Biological activities of hydrazone derivatives // *Molecules*. - 2007. - №12. - С. 1910-1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>
52. Rainsford K.D. The ever-emerging anti-inflammatories. Have there been any real advances? // *Journal of Physiology*. - 2001. - №95. - P.11. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(01\)00004-3](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(01)00004-3)
53. Dogne J.M., Supuran C.T., Pratico D. Adverse cardiovascular effects of the coxibs // *Journal of Medicinal Chemistry*. - 2005. - №48. - P. 2251. <https://doi.org/10.1021/jm0402059>
54. Lanza F.L. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers // *American journal of Gastroenterology*. - 1998. - Vol. 93, №11. - P. 2037-2046. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00588.x>
55. Asif H. Amide derivatives of sulfonamides and isoniazid: synthesis and biological evaluation // *Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research*. - 2009. - Vol. 66, №5. - P. 513-521.
56. Paulo F.M., Brigitte G., Alain C., Christiane André-Barrès, Jan M., Jana K., Giorgia M., Beatrice S.O., Laurent R.C., Maria R.P., Christian L., Chantal C., Stéphane M., Michel B., Michel B. Mechanochemical synthesis and biological evaluation of novel isoniazid derivatives with potent antitubercular activity // *Molecules*. - 2017. - №22. - P. 1457. <https://doi.org/10.3390/molecules22091457>
57. Balaz P. Mechanical activation in hydrometallurgy // *International Journal of Mineral Processing*. - 2003. - №72. - P. 341-354. [https://doi.org/10.1016/S0301-7516\(03\)00109-1](https://doi.org/10.1016/S0301-7516(03)00109-1)
58. Balema V.P., Wiench J.W., Pruski M., Pecharsky V.K. Mechanically induced solid-state generation of phosphorus ylides and the solvent-free wittig

reaction // Journal of the American Chemical Society. - 2002. - №124. - P. 6244-6245. <https://doi.org/10.1021/ja017908p>

59. Watanabe H., Hiraoka R., Senna M. A Diels-Alder reaction catalyzed by eutectic complexes autogenously formed from solid state phenols and quinones // Tetrahedron Letters. - 2006. - №47. - P. 4481-4484. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.04.030>

60. Zhang Z., Peng Z.W., Hao M.F., Gao J.G. Mechanochemical diels-alder cycloaddition reactions for straightforward synthesis of endo-norbornene derivatives // Synlett. - 2010. - P. 2895-2898. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1259030>

61. Zhang Z., Dong Y.W., Wang G.W., Komatsu K. Highly efficient mechanochemical reactions of 1,3-dicarbonyl compounds with chalcones and azachalcones catalyzed by potassium carbonate // Synlett. - 2004. - P. 61-64. <https://doi.org/10.1055/s-2003-43350>

62. Zhang Z., Dong Y.W., Wang G.W., Komatsu K. Mechanochemical Michael reactions of chalcones and azachalcones with ethyl acetoacetate catalyzed by K₂CO₃ under solvent-free conditions // Chemical Letters. - 2004. - №33. - P.168-169. <https://doi.org/10.1246/cl.2004.168>

63. Kaupp G., Naimi-Jamal M.R., Schmeyers J. Quantitative reaction cascades of Ninhydrin in the solid state // Chemistry: A European Journal. - 2002. - №8. - P.594-600. <https://doi.org/10.1002/1521-3765>

64. Schmeyers J., Toda F., Boy J., Kaupp G. Quantitative solid-solid synthesis of azomethines // Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2. - 1998. - №4. - P. 989-994. <https://doi.org/10.1039/A704633B>

65. Kaupp G., Schmeyers J., Boy J. Iminium salts in solid-state syntheses giving 100% yield // Journal für praktische Chemie. - 2000. - №342. - P. 269-280.

66. Nun P., Martin C., Martinez J., Lamaty F. Solvent-free synthesis of hydrazones and their subsequent N-alkylation in a Ball-mill // Tetrahedron. - 2011. - №67. - P. 8187-8194. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2011.07.056>

67. Тютюгина А.В., Андреева О.В., Гариева Ф.Р. Исследование соединений изостевиола с гидразидом изоникотиновой кислоты. Синтез, строение и антитуберкулезная активность // Вестник Казанского технологического университета. - 2012. - Т.15, №12. - С. 119-121.

68. Брель А.К., Лисина С.В., Саломатина Ю.Н., Ковалев Д.Г. Синтез и психотропная активность некоторых солей салицилморфолида // Химико-фармацевтический журнал. - 2013. - Т.47, №10. - С. 16-18.

69. Машковский М.Д. Лекарственные средства: пособие для врачей в 2 т. - Москва: Новая волна, 2002. - 608 с.

70. Damiano R.F., Guedes B.F., De Rocca C.C. Cognitive decline following acute viral infections: literature review and projections for post-COVID-19 // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. - 2021. - Vol. 39. - Article 101044. <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01286-4>

71. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // EClinicalMedicine. - 2021. - Vol. 39. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.

72. Duncan S.M., Osuma A.T., Daigneault S., Bernatchez M. Process for the synthesis of N-acyl-2-amino-4-alkoxy-5-nitrobenzoic acids // Patent US 7294740. - 2007. - Assignee: Wyeth, Madison. - IPC: C07C 51/16; C07D 215/44; C07C 205/00; C07C 231/12; C07C 233/54; C07D 215/54; C07D 215/56.

73. Babu S., Borer B.C., Remarchuk T.P., Szendroi R.J., Whitten K.R., Busse J.K., Albizati K.F. Intermediates for making HIV-protease inhibitors and methods for making HIV-protease inhibitors // US Patent. - US 6407285. - 2002. - Assignee: Agouron Pharmaceuticals Inc., La Jolla, CA. - IPC: C07C 65/03.

74. Friedemann R. *p*-Oxybenzoic acid derivatives, process for the preparation thereof and use thereof as drug // US Patent. - US 5153353. - 1992. - Assignee: Klinge Pharma GmbH, Munich. - IPC: A61K 31/19; A61K 31/235; A61P 3/06; C07C 51/353; C07C 65/21; C07C 65/24; C07C 69/92; C07D 317/24; C07D 319/00.

75. Kobashi S. Phenol derivative // US Patent. - US 8367843. - 2013. - Assignee: Fuji Yakuhin Co., Ltd., Japan. - IPC: A61K 31/428; C07D 277/62.

76. Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Rahmat M., Alam M.M. A review exploring biological activities of hydrazones // Journal of Pharmacy And bioalied sciences. - 2014. - Vol.6, Issue 2. - P. 69-80. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170>

77. Suvarapu L.N., Seo Y.K., Baek S.O., Ammireddy V.R. Review on Analytical and biological applications of hydrazones and their metal complexes // Journal of Chemistry. - 2012. - Vol.9. - P. 1288-1304. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/534617>

78. Li Y., Yang Z.-S., Zhang H., Cao B.J., Wang F.D., Zhang Y., Shi Y.L., Yang J.D., Wu B.A. Artemisinin derivatives bearing Mannich base group: Synthesis and antimalarial activity // Bioorg. Med. Chem. - 2003. - Vol.11. - P.4363-4368. [https://doi.org/10.1016/s0968-0896\(03\)00499-1](https://doi.org/10.1016/s0968-0896(03)00499-1)

79. Villar R., Encio I., Migliaccio M., Gil M.G., Martinez-Merino V. Synthesis and cytotoxic activity of lipophilic sulphonamide derivatives of the benzo[b]thiophene 1,1-dioxide // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2004. - Vol.12. - P. 963-968. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2003.12.012>

80. Venugopal K.N., Jayashree B.S. Microwave-induced synthesis of Schiff bases of aminothiazolyl bromocoumarins as antibacterials // Indian Journal of Pharmateutical Sciences. - 2008. - Vol.70. - P. 88-91. <https://doi.org/10.4103/0250-474x.40338>

81. Karthikeyan M.S., Dasappa D.J., Poojary B., Bhat K.S., Holla B.S., Kumari N.S. Synthesis and biological activity of Schiff and Mannich bases bearing 2,4-dichloro-5-fluorophenyl moiety // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2006. - Vol.14. - P.7482-7489. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.07.015>

82. Rudrapal M., Biplab D. Chemistry and biological importance of heterocyclic Schiff's bases // International Research Journal of Pure and Applied Chemistry. - 2013. - Vol.3. - P.232-249. <http://dx.doi.org/10.9734/IRJPAC/2014/3996>

83. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Shulgau Z.T., Abdrasilov B.S., Khlebnikov A.I., Seilkhanov T.M., Kabieva S.K., Karipova G.Zh. Synthesis, structure and

antiradical activity of functionally substituted hydrazides of isonicotinic acid // Eurasian Chemico-Technological Journal. - 2023. - №25. - P.121–128. <https://doi.org/10.18321/ectj1502>

84. Бояршинов В.Д., Михалев А.И., Ухов С.В., Юшкова Т.А., Махмудов Р.Р. Синтез и биологическая активность амидов пиридин-2-карбоновой кислоты // Фундаментальные исследования. - 2014. - №9. - С. 606-610. <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=34896>

85. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сейлханов Т.М., Мендибаева А.Ж., Сыздыков А.К. Полифункциональные производные ароматических и пиридинкарбоновых кислот. - Караганда: Гласир, 2024. - 188 с. ISBN 978-601-7655-83-9

86. Kulakov I.V., Oleshchuk A.L., Koveza V.A., Palamarchuk I.V. Multicomponent synthesis of 4-unsubstituted 5-nitropyridine derivatives // Synthetic Communications - 2020. - №50. - P. 2432-2439. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1780261>

87. Nurkenov O.A., Mendibayeva A.Zh., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Kabieva S.K., Syzdykov A.K., Kulakov I.I., Iashnikov A.V., Vasilchenko A.S., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, Structure and biological activity of 2-methyl-5-nitro-6-phenylnicotinohydrazide based hydrazones // Molecules. - 2025. - №30. - P. 169. <https://doi.org/10.3390/molecules30010169>

88. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satbayeva E.M., Seilkhanov T.M., Mendibayeva A.Zh., Kabieva S.K., Tursymbek Sh.N. Synthesis and study anti-inflammatory activity of nicotinic acid hydrazones // Russian Journal of Bioorganic Chemistry. - 2024. - Vol. 50, № 5. - P. 2066-2075. <https://doi.org/10.1134/S1068162024050376>

89. Патент РК № 8205 от 13.03.2023 г. на полезную модель «2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойная кислота, обладающая выраженной антивирусной активностью»

90. Kumari P., Lavanya M. Optimization of inhibition efficiency of a Schiff base on mild steel in acid medium: electrochemical and RSM approach // Journal of Bio- and Tribo-Corrosion. - 2021. - Vol. 7. - Article 110. <https://doi.org/10.1007/s40735-021-00542-3>

91. Palatinus L., Brázda P., Jelínek M., Hrdá J., Steciuk G., Klementová M. Specifics of the data processing of precession electron diffraction tomography data and their implementation in the program PETS2.0 // Acta Crystallographica Section B: Structural Science, Crystal Engineering and Materials. - 2019. - Vol. 75, № 4. - P. 512-522. <https://doi.org/10.1107/S2052520619007534>

92. Alam M., Verma G., Marella A., Shaquiquzzaman M., Akhtar M., Ali M. A review exploring biological activities of hydrazones // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. - 2014. - №6. - P. 69. <https://doi.org/10.4103/0975-7406.129170>

93. Xie J., Shen S., Chen R., Xu J., Dong K., Huang J., Lu Q., Zhu W., Ma T., Jia L., Cai H., Zhu T. Synthesis, characterization and antitumor activity of Ln(III) Complexes with hydrazone Schiff base derived from 2-acetylpyridine and

isonicotinohydrazone // *Oncology Letters*. - 2017. - №13. - P. 4413-4419.
<https://doi.org/10.3892/ol.2017.6018>

94. Nasr T., Bondock S., Youns M. Anticancer Activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives // *Chemistry: A European Journal*. - 2014. - №76. - P. 539-548. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.02.026>

95. Singh N., Ranjana R., Kumari M., Kumar B. A review on biological activities of hydrazone derivatives // *International Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. - 2016. - №8. - P. 162-166.

96. Rollas S., Küçükgül S., Biological activities of hydrazone derivatives // *Molecules*. - 2007. - №12. - P. 1910-1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>

97. Yang Z., Li P., Gan X., Novel pyrazole-hydrazone derivatives containing an isoxazole moiety: design, synthesis, and antiviral activity // *Molecules*. - 2018. - №23. - P. 1798. <https://doi.org/10.3390/molecules23071798>

98. Koçyiğit-Kaymakçioğlu B., Elçin Oruç-Emre E., Unsalan S., Rollas S. Antituberculosis activity of hydrazones derived from 4-fluorobenzoic acid hydrazide // *Medicinal Chemistry Research*. - 2008. - №18. - P. 277-286. <https://doi.org/10.1007/s00044-008-9126-z>

99. Nurkenov O.A., Satpaeva Zh.B., Shchepetkin I.A., Fazylov S.D., Seilkhanov T.M., Akhmetova S.B. Synthesis of new hydrazones based on *o*- and *p*-hydroxybenzohydrazides // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - №87. - P.1707-1710. <https://doi.org/10.1134/S1070363217080114>

100. Nurkenov O.A., Satpaeva Zh.B., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Turdybekov K.M., Seilkhanov T.M., Fazylov S.D. Synthesis and biological activity of hydrazones of *o*- and *p*-hydroxybenzoic acids. Spatial structure of 5-bromo-2-hydroxybenzylidene-4-hydroxybenzohydrazide // *Russian Journal of General Chemistry*. - 2017. - №87. - P. 2299-2306. <https://doi.org/10.1134/S1070363217100097>

101. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Z.B., Seilkhanov T.M., Turdybekov D.M., Mendibayeva A.Zh., Akhmetova S.B., Shulgau Z.T., Alkhimova L.E., Kulakov I.V. Synthesis, Structure and Biological Activity of Hydrazones Derived from 2- and 4-Hydroxybenzoic Acid Hydrazides // *Chemical data collection*. - 2023. - №48. - P. 101089. <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2023.101089>

102. Ухин Л.Ю., Супоницкий К.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. Новый синтез фталимидинов // *Известия АН. Серия химическая*. - 2009. - №12. - С. 2399. <https://doi.org/10.1007/s11172-009-0347-1>

103. Фуррес Г., Клейтон Д. Способ получения фталидного эфира 6-(D)-аминофенилацетамидопенициллановой кислоты // *Патент СССР № 507244*. - Бюл. изобретений. - 1976. - № 10.

104. Сахибгареев А.А., Лукьянов С.А., Мухутдинов Ф.Г., Кудоярова Р.А. Эффективность гербицидов и фунгицидов при совместном применении с антистрессовыми регуляторами роста на зерновых культурах. - Уфа: Гилем, 2003.

105. Ukhin L.Yu., Suponitsky L.Yu., Shepelenko E.N., Belousova L.V., Borodkin G.S. Novel synthesis of oxonine derivatives from 3-[(2-aminophenyl)

amino]-5,5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one and *o*-quinones // Tetrahedron Letters. - 2012. - Vol.53. - P. 67. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.147>

106. Ухин Л.Ю., Красников В.В., Зайченко С.Б., Бородкин Г.С., Грибанова Т.Н., Шепеленко Е.Н., Этметченко Л.Н. Реакции производных 2-аминопиррола с *o*-формилбензойной кислотой // Изв. АН. Сер. хим. - 2015. - № 2. - С. 410; <https://doi.org/10.1007/s11172-015-0877-7>

107. Ухин Л.Ю., Шепеленко Е.Н., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И., Бородкин Г.С., Супоницкий К.Ю. Производные 2-аминотиофена в новом синтезе фталимидинов // Известия АН. Серия химическая. - 2011. - №2. - С.345. <https://doi.org/10.1007/s11172-011-0057-3>

108. Ухин Л.Ю., Кузьмина Л.Г., Грибанова Т.Н., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. Гидразид антраниловой кислоты в синтезе конденсированных полициклических соединений с хиназолиновыми фрагментами // Изв. АН. Серия химическая. - 2008. - № 11. - С. 2340-2348. <https://doi.org/10.1007/s11172-008-0333-z>

109. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Kulakov I.V., Seilkhanov T.M., Mendibayeva A.Zh., Syzdykov A.K., Kabieva S.K. Reaction of *o*-Formylbenzoic Acid with Hydrazides of (Iso)nicotinic and Hydroxybenzoic Acids // Russian Journal of General Chemistry. - 2023. - Vol. 93. - P. 2202-2209. <https://doi.org/10.1134/S1070363223090025>

110. Wang Z., Zhi F., Wang R., Xue L., Zhang Y., Wang Q., Yang Y.L. Synthesis, crystal structures and antibacterial activities of benzohydrazone derivatives from 4-diethylaminosalicylaldehyde // Journal of the Chilean Chemical Society. - 2013. - №58. - P. 1763-1766. <https://doi.org/10.4067/s0717-97072013000200027>

111. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Nurmaganbetov Zh.S., Seilkhanov T.M., Mendibayeva A.Zh., Kabieva S.K., Satbaeva E.M. Synthesis and anti-inflammatory activity of new nicotinoyl amides // Eurasian Chemico-Technological Journal. - 2024. - Vol. 3. - P. 169 - 174. <https://doi.org/10.18321/ectj1640>

112. Oblak E., Futoma-Kołoch B., Wiczyńska A. Biological activity of quaternary ammonium salts and resistance of microorganisms to these compounds // World Journal of Microbiological Biotechnology - 2021. - №37(2). - P. 22. <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0>

113. Нуркенов О.А., Мендибаева А.Ж., Сейлханов Т.М., Нурмаганбетов Ж.С., Кабиева С.К., Сыздыков А.К., Фазылов С.Д. Синтез и модификация азида никотиновой кислоты // Вестник КазУТБ. - 2024. - №3 (24) - С. 201-214. <https://doi.org/10.58805/kazutb.v.3.24-499>

114. Rollas S., Küçükgül S., Biological activities of hydrazone derivatives // Molecules. - 2007. - №12. - P. 1910-1939. <https://doi.org/10.3390/12081910>

115. Машковский М.Д. Лекарственные средства (15-е изд.). - Москва: ООО РИА «Новая волна», - 2007. - 1206 с.

116. Altaf A.A., Shahzad A., Gul Z., Rasool N., Badshah A., Lal B., Khan E.J. A Review on the medicinal importance of pyridine derivatives // Journal of drug design and medicinal chemistry. - 2015. - Vol.1. - №1. - P.1-11. <https://doi.org/10.11648/j.jddmc.20150101.11>

117. Нуркенов О.А., Кулаков И.В. Фазылов С.Д. Синтетические трансформации алкалоида цитизина. - Караганда: «Гласир». - 2012. - С. 4-210.
118. Alam M., Verma G., Shaquiquzzaman, M., Marella A., Akhtar M., Ali M. A Review exploring biological activities of hydrazones // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. - 2014. - №6. - P. 69-80.
119. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Мусина Л.А. Алкалоид анабазин и его производные. - Караганда: «Гласир». - 2010. ISBN: 978-601-7225-37-7
120. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Турдыбеков К.М., Мулдахметов М.З. Эфедриновые алкалоиды и их производные. - Караганда: «Гласир». - 2014. ISBN: 978-601-7397-66-1
121. Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Satpayeva Zh.B., Svidersky A.K. Intramolecular heterocyclization of hydrazide N-anabasinil acetic acid derivatives // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Chemical series - 2015. - Vol.1. - P. 5-8.
122. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Нурмаганбетов Ж.С., Сейлханов Т.М., Мендибаева А.Ж. Синтез и строение новых тиомочевинных производных никотиновой кислоты с фрагментами природных алкалоидов // Известия НАН РК. Серия химии и технологий. - 2024. - №1(458). - 106-115. <https://doi.org/10.32014/2024.2518-1491.211>
123. Deniz S., Naser B., Demirbas A. Design and synthesis of new 1,2,4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents // Turkish Journal of Chemistry. - 2012. -Vol. 36(3). - P. 411-426. <https://doi.org/10.3906/kim-1106-44>
124. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Zhivotova T.S., Satpayeva Zh.B., Akhmetova S.B., Kurmanbayeva Zh., Karipova G.K., Isayeva A.Zh. Synthesis, chemical transformations and antimicrobial activity of some thiosemicarbazides of *o*- and *p*-hydroxybenzoic acid // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Chemical series - 2015. - №1 (409). - С. 9-14.
125. Stepanchikova A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Prediction of biological activity spectra for substances: evaluation on the diverse sets of drug-like structures // Current Medicinal Chemistry. - 2003. - Vol.10. - P. 225-233. <https://doi.org/10.2174/0929867033368510>
126. Anzali S., Barnickel G., Cezanne B. Discriminating between drugs and nondrugs by prediction of activity spectra for substances (PASS) // Journal of Medicinal Chemistry. - 2001. - Vol. 44. - №15. - P. 2432-2437. <https://doi.org/10.1021/jm0010670>
127. Овсепян Т.Р., Диланян Э.Р., Степанян Н.О., Бунатян Ж.М. Синтез и изучение биологических свойств замещённых тиосемикарбазонов и гидразонотиазолинов // Армянский химический журнал. - 1984. - Т.37, № 4. - С. 249-253.
128. Федоряк С.Д., Присяжнюк П.В., Сидорчук И.И. Синтез и биологическая активность изоникотиноилгидразонов некоторых ди- и

трикарбонильных соединений // Химико-фармацевтический журнал. - 1982. - № 1. - С. 48-50.

129. Filz O.A., Poroikov V.V. Fragment-based lead design // Russian Chemical Reviews. - 2012. - Vol.81, №2. - P. 158-174. <https://doi.org/10.1070/RC2012v081n02ABEH004222>

130. Mohamed M.S., Ali S.A., Abdelaziz D.H.A., Fathallah S.S. Synthesis and Evaluation of novel pyrroles and pyrrolopyrimidines as anti-hyperglycemic agents // BioMed Research International. - 2014. - Vol. 2014. - P.13. <https://doi.org/10.1155/2014/249780>

131. Muldakhmetov Z.M., Mendibayeva A.Zh., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Akhmetkarimova Zh.S. Synthesis of new naphthyl-containing thiosemicarbazides // Silk Road Chemistry: Modern Chemical Technologies and Science: Collection of Abstracts. - Karaganda, 2025. - P. 113-114.

132. Mendibayeva A.Zh., Muldakhmetov Z.M., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Akhmetkarimova Zh.S., Syzdykov A.K. Synthesis and hemorheological activity of new naphthyl-containing thiosemicarbazides // «Е.А. Бөкетовтің ғылыми көкжиектері» халықаралық конференция материалдары. - 2025. - Б. 114-118.

133. Мендибаева А.Ж., Жаутикова С.Б., Нуркенов О.А., Кабиева С.К. Получение комплексов включения новых гидразоновых производных никотиновой кислоты с циклодекстринами // Сборник статей по материалам LXXXII международной научно-практической конференции № 9(82). – Москва, 2025. – С. 37-44.

134. Патент РК № 12361 от 05.06.2026 г. на полезную модель «2-(4-гидроксибензоил)-N-(нафтален)гидразино-1-карботиоамид, обладающий выраженной антивирусной активностью».

135. Nurkenov O.A., Muldakhmetov Z.M., Fazylov S.D., Mendibayeva A.Zh., Pustolaikina I.A., Sarsenbekova A.Zh., Seilkhanov O.T., Syzdykov A.K., Kabiyeva S.K., Nurmaganbetov Zh.S. Water-soluble inclusion complexation of naphthyl-containing thiosemicarbazides and thioureas with β -cyclodextrin // Molecules. - 2026. -№31 (8). - 1290. <https://doi.org/10.3390/molecules31081290>

136. Фазылов С., Нуркенов О., Бакирова Р.Е., Искинеева А., Мустафаева А., Мулдахметов З.М. Клатратные комплексы витаминов и алкалоидов с циклодекстринами. - Караганда, 2023. - 292 с.

137. Terekhova I.V., Kumeev R.S., Alper G.A. Complexation of cyclodextrins with nicotinamide and N-(hydroxymethyl)nicotinamide in aqueous solution // Russian Journal of General Chemistry. - 2010. - Vol.80, №2. - P. 309-315. <https://doi.org/10.1134/S1070363210020246>

138. Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Pustolaikina I.A., Sarsenbekova A.Zh., Satpaeva Zh.B., Bakirova R.E., Svidersky A.K., Mendibayeva A.Zh., Ashirbekova B.Zh. Clathrate complexes of hydrazones of 2- and 4-hydroxybenzoic acids with cyclodextrins and their properties // Chemical Journal of Kazakhstan. - 2025. - Vol. 1(89). - 25-36. <https://doi.org/10.51580/2025-1.2710-1185.03>.

139. Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Бакирова Р.Е., Свицерский А.К., Мендибаева А.Ж. Получение водорастворимых комплексов

включений гидразидов *o*- и *n*-гидроксибензойных кислот и их гидразоновых производных. // Вестник КазУТБ. - 2024. - №3 (24). - С.250-260.
<https://doi.org/10.58805/kazutb.v.3.24-501>

140. Мендибаева А.Ж., Фазылов С.Д., Кабиева С.К., Жаслан Р.К., Жаутикова С.Б., А.П. Богоявленский, Нуркенов О.А. Разработка технологии получения водорастворимой формы 2-((2-изоникотиноилгидразино)метил)бензойной кислоты в β -олигосахаридной капсуле // Вестник КазУТБ. - 2026. - №1 (30). – С. 309-318.
<https://doi.org/10.58805/kazutb.v.1.30-1455>

ҚОСЫМША А

(2.40) және (2.78) қосылыстарының цитоуыттылығын зерттеу актісі

УТВЕРЖДЕНО

И.о. генерального директора

ТОО «Национальный центр

биотехнологии»

Скиба Ю.А.



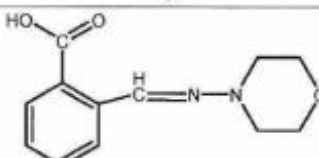
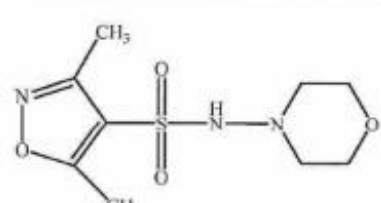
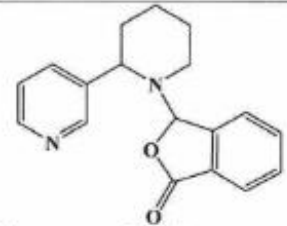
2026 г.

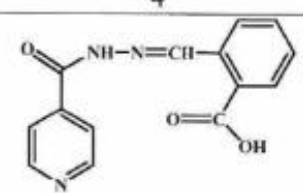
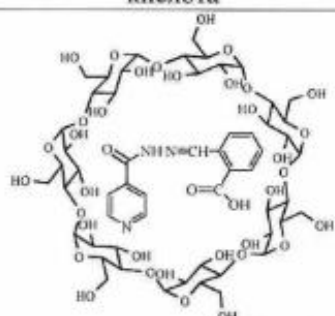
АКТ

испытаний по первичной оценке безопасности синтезированных соединений *in vitro*

Объектом исследования служили 5 образцов веществ на наличие первичной оценке безопасности синтезированных соединений *in vitro*:

Маркировка (название) образцов:

№	Образец	Внутренний шифр	Предполагаемая структурная формула	Вес, мг	Растворимость
1	2	3	4	5	6
1	NS-7	А	 2-((морфолиноимино)метил)бензойная кислота	100	Хлороформ
2	NMS-9	В	 3,5-диметил-N-морфолиноизоксазол-4-сульфаниламид	100	Хлороформ ДМСО
3	Nur-2	С	 3-(2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил)изобензофуран-1(3H)-он	100	Хлороформ

1	2	3	4	5	6
4	Nur-10	D	 <p>2-((2-изоникотиноилгидразоно)метил)бензойная кислота</p>	100	Этанол при нагреве
5	β -ЦД+Nur-10	E	 <p>Комплекс включения β-ЦД+Nur-10</p>	100	Вода

Задачи исследования:

Провести первичную оценку безопасности синтезированных соединений *in vitro*.

Материалы и методы

Клеточная культура

Для проведения МТТ-анализа использовали дермальные фибробласты человека, культивируемые в стандартной среде DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) с добавлением 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS) и 1% раствора антибиотиков-антимикотиков (penicillin-streptomycin). Клетки содержали при 37⁰С в атмосфере 5% CO₂ в условиях увлажненной среды.

После достижения необходимой плотности клетки снимали с флаконов раствором трипсина-EDTA, ресуспендировали в свежей среде и подсчитывали с использованием автоматического счетчика клеток или гемоцитометра.

Фибробласты высевали в 96-луночные планшеты по 7000 клеток на лунку. После 12-24 часов инкубации, необходимой для прикрепления клеток, среду заменяли на свежую.

Подготовка образцов и обработка клеток

В экспериментальных рядах в каждую лунку вносили растворы образцов (А, В, С, D, E) в различных концентрациях: исходный раствор с концентрацией от 0,6 до 0,8 г/мл, а также последовательные разведения 1:2,

1:4, 1:8 и 1:16. Планшеты инкубировали в стандартных условиях для взаимодействия клеток с исследуемыми веществами.

Исследование цитотоксической активности *in vitro*

Цитотоксичность оценивали с использованием набора CyQUANT™ MTT Cell Proliferation Assay Kit (Invitrogen). В день эксперимента готовили 12 mM раствор MTT (5 мг/мл PBS), а также раствор SDS-HCl (1 г SDS на 10 мл 0,01 M HCl).

После обработки образцами культуральную среду в планшетах заменяли на свежую (100 мкл на лунку), затем добавляли 10 мкл раствора MTT. Отрицательные контрольные лунки содержали среду без клеток с добавлением MTT.

Планшеты инкубировали 4 часа при 37°C в атмосфере 5% CO₂. После инкубации добавляли 100 мкл раствора SDS-HCl в каждую лунку для растворения формазана и оставляли планшеты при 37°C на 4-18 часов.

Измерение оптической плотности проводили на спектрофотометре Multiskan SkyHigh (Thermo Fisher Scientific, SkanIt Software 6.1.1 RE) при длине волны 570 нм. Полученные значения использовали для расчета жизнеспособности клеток в сравнении с отрицательным контролем.

Результаты исследований

Оценку безопасности синтезированных соединений А, В, С, D и E проводили методом MTT на культуре дермальных фибробластов человека. Для исследования использовали стоковые растворы соединений и их последовательные разведения (1:1, 1:2, 1:4, 1:8 и 1:16). После инкубации клеток с исследуемыми образцами определяли оптическую плотность при длине волны 570 нм.

Таблица. Результаты исследования

Образец / конц.	Оптическая плотность, 570 нм				
	А	В	С	D	E
1 (1:1)	0,7023	0,1003	0,3418	0,0778	0,2896
2 (1:2)	0,7484	0,1208	0,1083	0,0716	0,3798
3 (1:4)	0,7446	0,0763	0,0745	0,8498	0,2267
4 (1:8)	0,8407	0,0718	0,3551	1,0815	0,6919
5 (1:16)	0,7410	0,6690	0,6605	0,6142	1,0238
Контроль	0,6097	0,6097	0,6097	0,6097	0,6097

Полученные значения отражают уровень метаболической активности и жизнеспособности клеток. По результатам исследования все

синтезированные соединения продемонстрировали **удовлетворительную цитосовместимость** во всем исследованном диапазоне концентраций. Значения оптической плотности для большинства образцов были сопоставимы с контрольным уровнем или превышали его. Наиболее высокие показатели жизнеспособности клеток наблюдались для образцов **A, C и E**, особенно при больших разведениях, где значения оптической плотности существенно превышали контрольное значение.

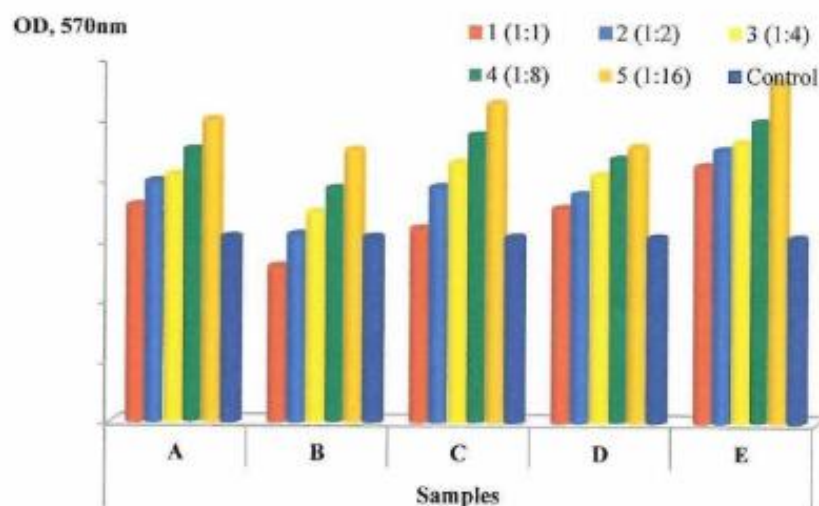


Рисунок - Цитотоксичность исследуемых соединений

Образец **B** характеризовался наиболее низкими значениями оптической плотности среди исследованных соединений в стоковом растворе (разведение 1:1), однако даже в этом случае показатель соответствовал уровню жизнеспособности клеток выше 80% относительно контроля. По мере разведения растворов наблюдалось увеличение метаболической активности клеток. Для образцов **C, D и E** также отмечалась тенденция к увеличению значений оптической плотности при снижении концентрации соединений. Максимальные показатели были зарегистрированы при разведении 1:16, что свидетельствует об отсутствии выраженного цитотоксического действия исследуемых соединений.

Заключение

Первичная оценка безопасности синтезированных соединений *in vitro* показала **отсутствие выраженного цитотоксического действия исследуемых образцов A, B, C, D и E** на культуру дермальных фибробластов человека в изученном диапазоне концентраций. Во всех случаях жизнеспособность клеток сохранялась на уровне более 80%

относительно контроля. Полученные результаты **свидетельствуют о хорошей цитосовместимости** исследуемых соединений и позволяют рассматривать их как перспективные объекты для дальнейшего изучения биологической активности и безопасности.

Исполнители:

Заведующий лабораторией
токсикологии и фармакологии,
PhD, ассоц. профессор



подпись, дата

Ахметкаримова Ж.С.

Научный сотрудник
лаборатории токсикологии и
фармакологии



подпись, дата

Жуликеева А.М.

ҚОСЫМША Ә

(2.5), (2.8)-(2.10), (2.70) қосылыстарын микробқа қарсы белсенділікке сынау актісі

АКТ

испытаний на антимикробную активность

Объекты исследования:

- 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (МН-0);
- N¹-(4-гидрокси-3-метоксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (МН-2);
- N¹-(5-бром-2-гидроксибензилиден)-2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразид (МН-3);
- 2-((2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)гидразоно)метил)бензойная кислота (МН-4);
- 2-(2-метил-5-нитро-6-фенилникотиноил)-N-фенилгидразинкарботиоамид (МН-5).

Задача исследования:

Определить антимикробную активность 2-метил-5-нитро-6-фенилникотиногидразида и 4 гидразонов на его основе в отношении к штаммам грамположительные *S. aureus* 209P, *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *B. cereus* IP 5832, грамотрицательные *E. coli* K12, *P. carotovorum* ВКМ В-1247, дрожжеподобный гриб *C. albicans* ATCC 10231 и плесневый гриб *A. niger* INA 007760 методом диффузии в агар [Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda S. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. J Pharm Anal. 2016, №6(2). <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>].

Материалы и методы:

Изучение антимикробной активности вышеуказанных образцов проводилось по отношению к штаммам веществ определяли по методу диффузии грамположительным *S. aureus* 209P, *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis*, *E. faecium*, *B. cereus* IP 5832, грамотрицательным *E. coli* K12, *P. carotovorum* ВКМ В-1247, дрожжеподобному грибу *C. albicans* ATCC 10231 и плесневому грибу *A. niger* INA 007760 методом диффузии в агар.

Для бактерий использовали среду LB (триптон – 10 г/л; дрожжевой экстракт – 5 г/л; хлорид натрия – 5 г/л) для *C. albicans* среду Сабура (декстроза 40 г/л; пептон – 10 г/л), *A. Niger* выращивали на картофельно-глюкозном агаре (картофельный экстракт 0,23 л; глюкоза – 20 г/л; дистиллированная вода – 0,77 л). Исследуемые вещества растворяли в 100 % ДМСО. Концентрация веществ – 5 мг/мл.

Результаты исследований: Результаты исследования представлены в таблице.

Таблица - Антимикробная активность образцов

Вещество	МН-0	МН-2	МН-3	МН-4	МН-5	Контроль
<i>S. aureus</i> 209P	-	-	+	+	+	-
<i>S. aureus</i> ATCC 29923	-	-	-	+	+	-
<i>S. epidermidis</i>	-	-	-	-	+	-
<i>E. coli</i> K12	-	-	-	-	-	-
<i>E. faecium</i>	-	-	-	-	-	-
<i>P. carotovorum</i> ВКМ В-1247	+	-	+	+	+	-
<i>C. albicans</i> ATCC 10231	-	-	-	-	-	-
<i>B. cereus</i> IP 5832	+	+	+	+	+	-
<i>A. niger</i> INA 007760	-	-	-	-	+	-

Примечание: + ингибирование роста; - не происходит ингибирования роста

Заключение.

В результате исследования установлено, что активностью обладают пять тестируемых веществ МН-0, МН-2, МН-3, МН-4 и МН-5. В отношении *S. aureus* 209P активность показали МН-3, МН-4 и МН-5. В отношении *S. aureus* ATCC 29923, *S. epidermidis* МН-4 и МН-5. На *E. coli* K12, *E. faecium* и *C. albicans* ATCC 10231 вещества не показали активности. На тест-штаммы *P. carotovorum* ВКМ В-1247 и *B. cereus* IP 5832 активность показали все вещества. Вещество МН-5 ингибирует рост *A. niger* INA 007760.

Исполнитель:

Заведующий научно-исследовательской
лаборатории антимикробной
резистентности Тюменского
государственного университета, к.б.н.

Васильченко А.С.

Лаборант-исследователь
научно-исследовательской
лаборатории антимикробной
резистентности



Яшников А.В.

ҚОСЫМША Б

(2.18), (2.40), (2.43)-(2.44), (2.71)-(2.73) қосылыстарын вирусқа қарсы белсенділікке сынау актілері

ТОО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И ВИРУСОЛОГИИ»

УДК 619:616-07



М. Баймаханова к.б.н.
Баймаханова Б.Б.
2022г.

ОТЧЕТ
По договору

по теме:
«ИЗУЧЕНИЕ 8 ОБРАЗЦОВ СОЕДИНЕНИЙ НА НАЛИЧИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ»
(головой)

Научный руководитель темат.

зав. лаб., д.б.н., проф.

А.П. Боговялевский

РЕФЕРАТ

Отчет на 25с., 2 таблици, 6 рис. 38 источников.

Антивирусная активность, алкалоиды, молекулярный докинг, вирус гриппа

Объекты исследования: производные алкалоидов, вирус гриппа.

В работе использовались приборное и методическое обеспечение, предназначенное для иммунологических, биохимических, вирусологических работ.

Целью работы являлся скрининг новых продуктов растительного происхождения на наличие их способности подавлять репродукцию ортомиксовирусов.

При выполнении целей и задач проекта:

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл) у всех 8 исследованных препаратов природного происхождения и их производных не было достигнуто Ц₅₀.

Способность препаратов Lur-16, Lur-17, Lur-34, Lur-41, Nur-10 снижать инфекционность вируса говорит о перспективности исследованных дашных препаратов как вирулицидных агентов, влияющих на везикулярные вирусы.

Показано, что препараты Lur-16, Lur-17, Lur-34, Lur-41, Nur-10 обладают высоким ХТИ и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения противовирусных препаратов

ВВЕДЕНИЕ

В практическом здравоохранении используются свыше 18 тысяч лекарственных средств, среди которых около 40% производится из растительного сырья. Из 12 тысяч видов растений, отнесенных к классу лекарственных, для получения последних используется только 2%, то есть 250 видов являются фармакопейными. Доля фитопрепаратов, применяемых для лечения органов пищеварения, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний составляет 70-80% [1-4]. Значительный объем лекарственных средств относится к группе препаратов, оказывающих влияние на ЦНС (5%), ноотропным препаратам (12%), анксиолитикам (5%), антидепрессантам (2%), гепатопротекторам (1,3%) и иммуномодуляторам (0,5%) [3,5,6].

Все более широко используются фитопрепараты и для профилактики различных заболеваний [7-10]. По данным авторов [11,12] головной экономической эффект только при применении препарата «частойки эхинацеи пурпурной» составляет в целом по России около 30 млрд. рублей, «экстракт расторопши, жидкий» - 15 млрд. рублей. Новые отечественные фитопрепараты, являясь в 10-15 раз дешевле зарубежных лекарственных средств, по своей эффективности не уступают, а иногда и превосходят соответствующие импортные аналоги. Одной из проблем отечественного и зарубежного фармацевтического рынка является недостаточный арсенал и малая эффективность противовирусных лекарственных препаратов. Следует отметить, что недостаточное разнообразие противовирусных препаратов является лишь одной стороной проблемы. Другой, не менее важной составляющей этой проблемы, является лекарственная устойчивость возбудителей инфекционных заболеваний, связанная с возникновением у вирусов устойчивости, что приводит к снижению или полной потере эффективности лекарственных средств и, соответственно, к необходимости поиска новых маломолекулярных средств [1].

Все возрастающий интерес к растительным лекарственным средствам обусловлен прежде всего тем, что при рациональном применении фитопрепараты сочетают в себе хороший терапевтический эффект и относительную безвредность. Это обстоятельство особенно существенно при лечении хронических заболеваний, в случае которых реабилитация больных может осуществляться в течение длительного времени [13].

Таким образом, фитопрепараты являются актуальной составной частью современной фарминдустрии благодаря сочетанию безвредности, эффективности и относительно низкой стоимости. Создание фитопрепаратов с антивирусным действием весьма перспективно и может решить многие проблемы антивирусной терапии, включая проблему устойчивости к лекарственным средствам [12].

1 Обновление выбора исследований

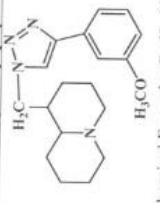
На протяжении всей своей истории человечество сотрудничало с царством растений, используя последние для удовлетворения своих хозяйственных, пищевых и лекарственных целей. Поэтому неудивительно, что даже многие современные лекарственные препараты разработаны на основе природных соединений. Среди них наиболее известны: витамин С, аспирин, хинин, морфин и кодеин. В последние десятилетия большое внимание уделяется изучению свойств такоса, арлабина, вибгалаина и некоторых других соединений, полученных на основе растительных препаратов.

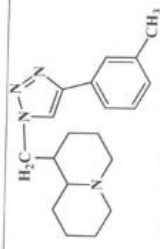
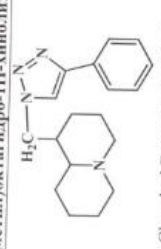
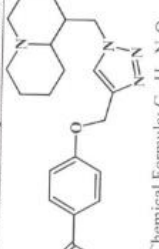
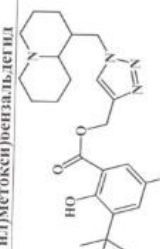
Поиск новых биологически активных соединений растительного происхождения для лечения и профилактики иммуносупрессии, инфекционных заболеваний, онкологии и метаболических заболеваний остается активной частью фармацевтических исследований [14]. В последние годы на рынке появилось более 40 новых препаратов природного происхождения, прошедших полный путь от исследования до клинических испытаний [15]. Такое внимание исследователей к природным соединениям обусловлено в первую очередь меньшей токсичностью растительных препаратов и более широким спектром действия. Некоторые лекарственные соединения растительного происхождения обнаружили способность эффективно блокировать развитие различных вирусов, включая вирус простого герпеса, гриппа, вирус иммунодефицита человека, вирусы гепатита С и В и многие другие [15-18].

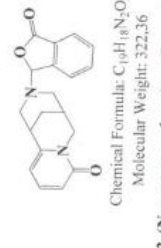
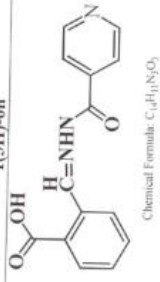
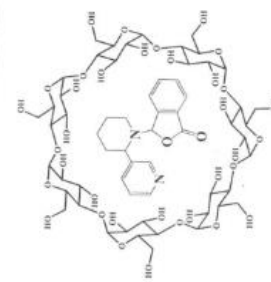
Основной противовирусной терапией является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции. Весь процесс репродукции вируса был условно разделен на три фазы [19]. Первая фаза охватывает события, которые ведут к адсорбции и проникновению вируса в клетку, овеоблаждению его внутренних структурных компонентов и модификации его таким образом, что он способен вызвать инфекцию. Вторая фаза репродукции связана со сложными процессами, в течение которых происходит экспрессия вирусного генома. Заключительной стадией репродукции является выход вирусного потомства из клетки путем почкования или за счет лизиса, причем в последнем случае клетка погибает [20]. Имеющийся на сегодняшний день арсенал противовирусных средств способен оказывать воздействие на любой из этапов репродукции вируса.

2 Объекты и методы исследования

Природные соединения и их производные
Препараты для изучения наличия противовирусной активности получены от О.А. Нуркиной (Институт органического синтеза и углекислоты)

№	Шифр	Структурная формула	Масса, мг	Растворимость
1	Lup-16	 Chemical Formula: C ₁₉ H ₂₆ N ₄ O Molecular Weight: 326,44 1-(4-(3-Метоксифенил)-1H-1,2,3-триазол-1-ил)метилпиперазин	100	ДМФА, ДМСО, Этанол (при перемешивании)

2	Lup-17	 Chemical Formula: $C_{19}H_{26}N_4$ Molecular Weight: 310,44	100	DMФА, DMCO, Этанол (при перемешивании)
3	Lup-18	 Chemical Formula: $C_{18}H_{24}N_4$ Molecular Weight: 296,41	100	DMФА, DMCO, Этанол (при перемешивании)
4	Lup-34	 Chemical Formula: $C_{26}H_{26}N_4O_2$ Molecular Weight: 354,45	100	DMФА, DMCO, Этанол (при перемешивании)
5	Lup-41	 Chemical Formula: $C_{36}H_{48}N_4O_3$ Molecular Weight: 454,60	100	DMФА, DMCO, Этанол (при перемешивании)

6	Nur-1	 Chemical Formula: $C_{14}H_{14}N_2O_3$ Molecular Weight: 322,36	100	DMCO, этанол (при нагревании) в воде не растворяется
7	Nur-10	 Chemical Formula: $C_{14}H_{14}N_2O_3$ Molecular Weight: 269,26	100	DMCO, этанол (при нагревании) в воде не растворяется
8	АФН-5	 Molecular Weight: 1429,3	100	Этанол, DMCO, в воде растворяется при нагревании и перемешивании

Ортомиксовирусы: вирус гриппа человека, штамм А/Алматы/8/98 (H3N2); вирус гриппа человека (пандемический вариант, устойчивый к Тамифло) А/Владивосток/2/09 (H1N1).

Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов при 37°C.

В качестве коммерческих лекарственных препаратов сравнения были использованы:

- Римагтадин® («Оланфар», Латвия, альфа-метилтрицикло [3,3,1,1/7] декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида), CAS 13392-28-4).

- Тамифло® (Норфлам-Ла Роше, Швейцария, (3R,4R, 5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропоксен)-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты этиловый эфир, фосфат) [3, 4].

Методы

Изучение токсичности препарата проводили в 3-х вариантах:

В качестве критерия специфического противовирусного действия соединений рассчитывали химико-терапевтический индекс (показатель ХТИ), определяемый отношением среднетоксичной концентрации вещества (ТК₅₀) к среднееффективной вирусингибирующей концентрации (ЭК₅₀).

Оценка способности исследуемого препарата подавлять инфекционность вируса гриппа (на модели 2-х штаммов)

Препарат в разных дозах смешивали с равным объемом вируса гриппа с титром инфекционности не ниже 10^7 ЭИД₅₀/0,2 мл. Смесь инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Готовили ряд последовательных 10 кратных разведений, начиная с максимального разведения, заражали по 0,2 мл в 10-дневные куриные эмбрионы (не менее 4 куриных эмбрионов). Через 24-48 часов в протокол занесли данные о наличии вируса по присутствию гематоглиниции в аллантоисной жидкости эмбриона. Определяли кумулятивные данные (накопительные). При подсчете кумулятивных данных количества здоровых эмбрионов суммируют выходящую шифру с нижестоящей, начиная с меньшей. Считают, что если эмбрион не показывает присутствия вируса при введении большей дозы, то его не будет и при введении меньшей дозы. При подсчете кумулятивных данных количества павших эмбрионов суммировали нижестоящую шифру с выходящей. Считали, что если эмбрион заражен при введении меньшей дозы, то он заражен и при введении большей дозы. Определяли % эффективности заражения: кумулятивное количество зараженных * 100 / (кумулятивное количество зараженных + кумулятивное количество здоровых). Определяли коэффициент пропорциональности (КП): 10^9 – высшая критическая доза (ВКД), 54% 10^9 – низшая критическая доза (НКД), 29%

$$КП = \frac{(\% \text{ заражения ВКД} - 50)}{(\% \text{ заражения при НКД})} = \frac{(54-50)}{(54-29)} = 0,16$$

$$T = ВКД - КП = 10^{8-0,16} = 10^{8,16} = ЭИД_{50}/0,2 \text{ см}^3.$$

8 – характеристика, показывает сколько значимым будет конечный результат (+1). 16 – мантисса. С помощью мантиссы по таблице антилогарифмов находят число (1445) 1:1445/0000 ЭИД₅₀/0,2см³ или 1 ЭИД₅₀ = 1:144500000 в 0,2 см³.

Если титр инфекционности подается больше, чем на 1 лг, то считается, что вещество способно подавить 99% вируса, находящегося в пробе.

Определение гематоглинирующей активности. Гематоглинирующую активность вирусов определяли по стандартной методике [35] с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов. При определении влияния препарата на гематоглинирующие свойства, препарат в разных дозах смешивали с вирусом и через 30 мин инкубации при 37°C определяли гематоглинирующую активность стандартным методом.

Определение нейраминидазной активности проводили с помощью флуоресцентного набора в соответствии с рекомендациями производителя (AbCam, UK). Флуоресцентный субстрат нейраминидазы становится сильно флуоресцентный при расщеплении нейраминидазой. Сигнал легко считывается по флуоресценции при Ex/Em = ~320/~450 нм.

Молекулярный докинг. Анализ осуществлялся с помощью предварительного прогнозирование взаимодействия веществ на молекулярном уровне или компьютерного моделирования. Подобное моделирование позволяет механически поместить лиганд в предпочтительный сайт связывания белка. При этом формируется стабильный комплекс потенциальной эффективности и большей специфичности. Информация, полученная с помощью метода докинга, может быть использована для предположения энергии связи, свободной энергии и стабильности комплексов. Основная цель молекулярного докинга

Токсичность растительного препарата изучали при обработке 2% эритроцитов петуха, а также на первичной культуре фибробластов куриного эмбриона и на 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах.

Препарат разводили в минимальном объеме DMSO, после растворения препарата готовили серию 2-х кратных разведений в фосфатном буфере, pH 7.2.

Получение исследуемых доз препарата начинали с изучения предела растворимости растительного препарата. Показано, что максимальная доза препарата, растворимого в спирте или DMSO, составляла 100 мг/мл, поэтому для дальнейшего исследования использовали дозы, не превышающие эти значения. Серийные разведения препарата (10% сток раствор в спирте) разводили в буфере pH 7.2.

Первичное определение токсической (гемолитической) дозы растительного препарата проводили с использованием 2% эритроцитов петуха. Для этого исследуемый образец смешивали в соотношении 1:5 с 2% раствором эритроцитов петуха. Через 120 минут инкубации при 37°C, добавляли равный объем холодного физиологического раствора, центрифугировали 5 мин при 13000 об/мин. Оптическую плотность нацелочной жидкости измеряли на спектрофотометре M200 (Tesap, Швейцария) при 412 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК₅₀), при которой происходит 50% лизис эритроцитов. Исходя из значения ТК₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Влияние исследуемого образца, в разных дозах, на жизнеспособность клеток (первичная культура фибробластов куриных эмбрионов, 10⁴ клеток/луника), определяли методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест).

МТТ-тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразола (МТТ-реагента) до голубого кристаллического фармзана, растворимого в диметилсульфоксиде.

Раствор МТТ (Calbiochem, США) готовили на физиологическом растворе в концентрации 0,5 мг/мл. Раствор МТТ вносили в предварительно отмытые от среды луники с клетками в объеме 0,1 мл. После 1 часа контакта МТТ с клетками, луники промывали и заливали 0,1 мл DMSO, после чего оптическую плотность в лунках измеряли на спектрофотометре M200 (Tesap, Швейцария) при длине волны 535 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК₅₀), при которой происходит 50% деструкция клеток. Исходя из значения ТК₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Токсичность исследуемого образца в разных дозах в отношении 10-дневных куриных эмбрионов (эмбриотоксичность) определяли при инокуляции 0,2 мл исследуемого препарата в хорнион-аллантоисную полость куриных эмбрионов. Токсичность препарата выявляли по гибели куриных эмбрионов в течение 4 суток после инокуляции материалов.

Изучение вирусингибирующей активности растительных препаратов на вирусы гриппа (штаммы H1N1, H3N2) на модели куриных эмбрионов

Специфическую вирусингибирующую активность исследуемых препаратов определяли в соответствии с методическими рекомендациями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5, 6]. Разные дозы препарата смешивали с равным объемом 100 ЭИД₅₀/мл вируса. Через 30 мин инкубации при 37°C смесь инокулировали в 10-дневные куриные эмбрионы. Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов (в зависимости от штамма вируса) при 37°C. Наличие вируса определяли в реакции гематоглиниции (РГА). Подавление репродукции вируса оценивали при сравнении результатов РГА в опытных и контрольном образцах. В качестве контроля использовали физиологический раствор, pH 7.2. По результатам опытов определяли среднееффективную вирусингибирующую концентрацию исследуемого препарата (ЭК₅₀).

состоит в том, чтобы получить комплекс белок-лиганд с оптимизированной конформацией и с меньшей свободной энергией связывания.

Для практического применения молекулярного докинга использовался банк данных для поиска мишеней с належащим форматом PDB и методологии подготовки лиганда в виде файла PDB. Для этого доступны различные программы, в которых лиганд можно преобразовать в формат PDB. В нашем случае подготовка лиганда осуществлялась в программе PyMol <https://pymol.org/2/>. Перед непосредственным моделированием идет процесс подготовки мишеней и лиганда. Для этого установленная структура выбранного белка подверглась значительным изменениям и была преобразована в формат PDBQT в программе AutoDock Tools. После чего каждый лиганд также был преобразован в формат PDBQT. Само компьютерное моделирование проводилось на основе программы AutoDock Vina 1.1.2. <http://vina.scripps.edu/>, а также внешних инструментов, таких как AutoDock Tools (ADT) <http://mglttools.scripps.edu/downloads>.

В данной программе белок соединяется с одним из лигандов с образованием белок-лигандного комплекса. После внесения данных программа автоматически выстраивает сетку активного центра белка - Grid Box, после чего в командной строке прописывается алгоритм для определения активных сайтов лиганда. В результате, программа AutoDock Vina выявляет 9 активных позиций лиганда, причем наилучшая позиция представлена в области с наименьшей энергией связывания (BE) в ккал/моль. Сама визуализация белок-лигандного комплекса может производиться в различных программах. В наших исследованиях 2D визуализацию вирусных белков с лигандом осуществляли в программе LigPlot+. Данная программа позволяет лучше разглядеть связь белка с лигандом. Она определяет, с какими аминокислотами непосредственно образуются связи <https://www.ebi.ac.uk/ligplot-srv/software/LigPlus/download2.html>.

Для анализа возможного ингибирования были выбраны модели белков гематглютинина и нейраминидазы (рисунки 1, 2).

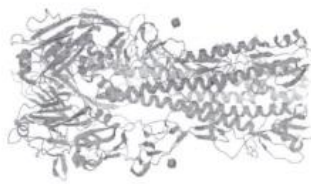


Рисунок 1 - Модель белка гематглютинина (IRUY 1930 Swine H1 Hemagglutinin PDB DOI: [10.2210/pdb/1RUY/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb/1RUY/pdb))

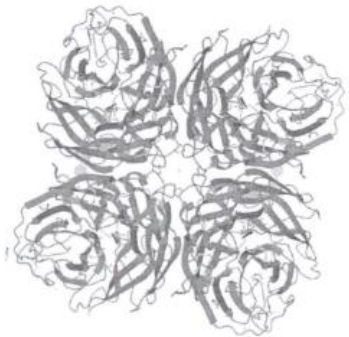


Рисунок 2 - Модель белка нейраминидазы (3BEQ Neuraminidase of A/Brevig Mission/1/1918 H1N1 strain PDB DOI: [10.2210/pdb/3BEQ/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb/3BEQ/pdb))

3. Результаты исследований

Изучение токсичности природных соединений и их производных

Оценка острой токсичности исследуемых препаратов в разных дозах проводилась на различных моделях *in vitro* (эритроциты, куриные эмбрионы, клетки макрофагов белых беспородных мышей).

Интервал диапазона доз был обусловлен, в первую очередь, интервалом допустимых значений количества препаратов, используемых в дальнейших исследованиях для скрининга на противовирусную активность.

Анализ острой цитотоксичности препаратов "*in vitro*" проводился в интервале концентраций 0,03 – 1% (от 0,03 мг до 1 мг в 100 мкл), что было обусловлено дозами соединений терпеноидной природы, обладающими антивирусными свойствами. Цитотоксичность препаратов определяли путем изучения действия различных доз соединений на жизнеспособность клеток, методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест). Установлено, что в тестируемом диапазоне доз у всех исследованных препаратов не было достигнуто LD_{50} .

Анализ острой токсичности природных соединений на модели 10-дневных куриных эмбрионов проводили в интервале доз 0,003 – 0,4 мг/куриный эмбрион (0,06 - 8 мг/кг). Установлено, что в максимальной дозе (0,4 мг/куриный эмбрион) токсичность (LD_{50}) не проявлялась, поэтому дальнейшее изучение наличия антивирусной активности проводили в дозах от 0,4 мг/куриный эмбрион и менее.

Таким образом, при определении острой токсичности "*in vitro*", на модели 10-дневных куриных эмбрионов, у исследуемых соединений не выявлено токсических свойств в максимальной из тестируемых доз.

Изучение влияния исследуемых препаратов на гематглютининную активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на гематглютининную активность была использована максимально используемая доза - 1 мг/100 мкл.

Установлено (рисунок 3), что ни один из исследуемых препаратов не способен ингибировать гематглютининную активность вируса гриппа более, чем на 50%.



1 ряд - А/Алматы/8/98 (H3N2); 2 ряд - А/Владивосток/2/09 (H1N1).
По оси ординат - процент подавления активности

Рисунок 3 - Влияние исследуемых препаратов на гематоглинирующую активность

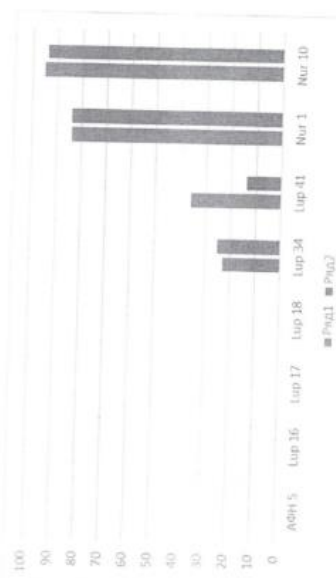
Однако препараты Lur-41, Nur-1, Nur-10 способны подавлять гематоглинирующую активность вируса гриппа А/Владивосток/2/09 (H1N1) не менее, чем на 25%.

Изучение влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность была использована максимально используемая доза или 1 мг/100 мкл. Установлено (рисунок 4), что только 4 препарата (Lur-34, Lur-41, Nur-1, Nur-10) были способны изменять нейраминидазную активность вирусов гриппа. При этом, если препараты Lur-34 и Lur-41 подавляли активность нейраминидазы не более, чем на 30%, то препараты Nur-1, Nur-10 подавляли ферментативную активность вируса более, чем на 80%.

Изучение влияния исследуемых препаратов на инфекционную активность вируса гриппа.

Была исследована вирулицидная активность противовирусных препаратов, что является одним из основных подходов к определению эффективности действия препаратов, обладающих антивирусной активностью. Доза препаратов составляла 0,4 мг/куриный эмбрион. В качестве модельных вирусов были использованы штаммы вируса гриппа: А/Алматы/8/98 (H3N2); А/Владивосток/2/09 (H1N1).



1 ряд - А/Алматы/8/98 (H3N2); 2 ряд - А/Владивосток/2/09 (H1N1).
По оси ординат - процент подавления активности

Рисунок 4 - Влияние исследуемых препаратов на нейраминидазную активность

Установлено, что вирулицидная активность исследуемых препаратов варьировала от 0,0 до 2,0 lg (таблица 1).

Таблица 1 - Вирулицидная активность препаратов алкалоидного типа

Препарат 0,2%, 0,4 мг/к.э. (8 мг/к.э.)	Снижение титра инфекционности вируса гриппа, lg	
	H3N2	H1N1
АФН-5	1,0	0,9
Lur-16	1,5	1,6
Lur-17	0,75	0,8
Lur-18	0,0	0,0
Lur-34	1,25	1,3
Lur-41	2,0	1,9
Nur-1	1,0	1,1
Nur-10	0,5	0,6

При этом препараты АфН-5, Lur-16, Lur-34, Lur-41, Nur-1 были способны уменьшать инфекционную активность вируса гриппа более, чем на 1 lg, что означает потерю 90% инфекционности вируса.

Таким образом, способность препаратов АфН-5, Lur-16, Lur-34, Lur-41, Nur-1 снижать инфекционность вируса при обработке вирусосодержащего материала свидетельствует о перспективности исследований этих препаратов, как вирулицидных агентов, влияющих на внеклеточные вирусы.

Сравнительное изучение противовирусной активности соединений алкалоидного типа

Алкалоиды - азотсодержащие органические основания растительного происхождения, обладающие разной химической структурой. В настоящее время описано свыше 5 тыс. различных алкалоидов, для многих из которых полностью установлена структура.

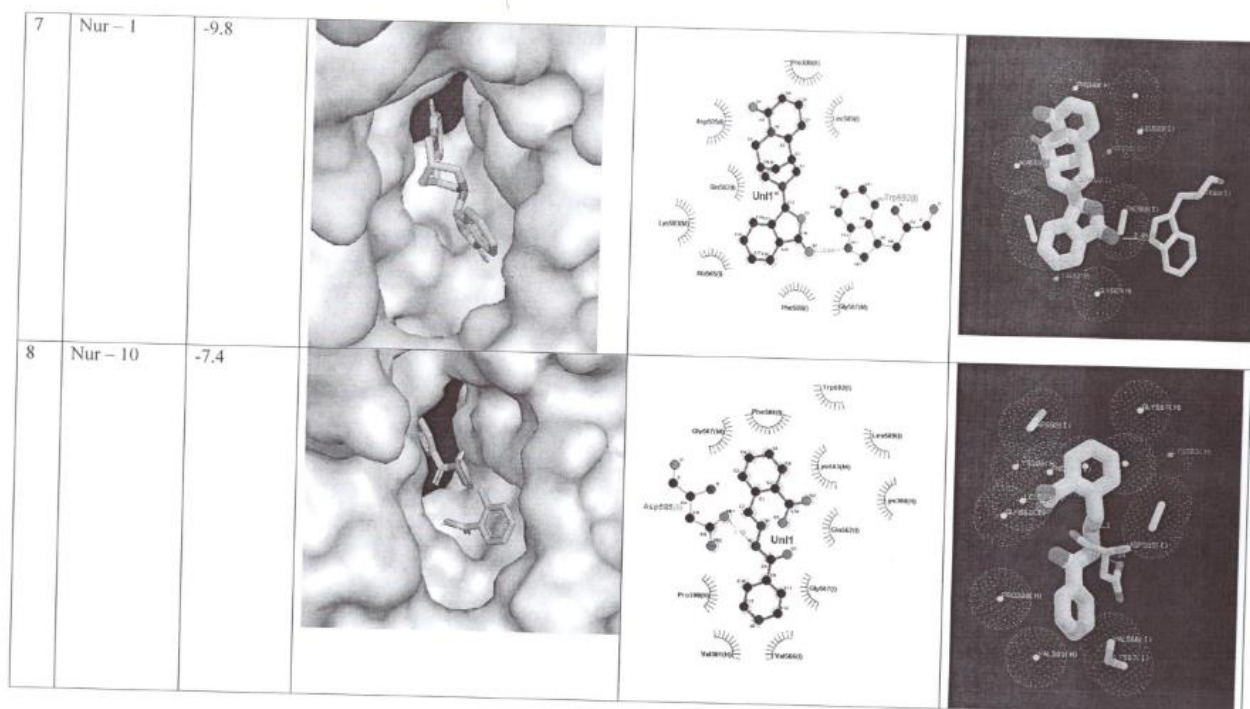


Рисунок 5 - Сравнительный анализ исследуемых препаратов на модели белка гемагглютинина

Алколоиды издавна привлекали исследователей ввиду их разнообразного физиологического действия. В настоящее время выявлены следующие фармакологические свойства алколоидов: курареподобные, миорелаксирующие, ганглиоблокирующие, спазмолитические, аритмогенные, антиаритмические, противоспазмолитические, анальгезирующие, психостимулирующие, противоспазмолитические, антидепрессивные, антигипертензивные и др.

Все это обуславливает перспективность изучения данной группы соединений в качестве источников для создания фармпрепаратов.

В наших исследованиях проведено изучение вирусингибирующей активности некоторых азотсодержащих препаратов.

Для определения вирусингибирующей активности были взяты штаммы вируса гриппа с различной антигенной формулой: А/Алматы/8/98 (H3N2); А/Владивосток/2/09 (H1N1).

Вирусингибирующая активность препаратов для определения химического терапевтического индекса (ХТИ) была исследована в концентрации от 0,0016% до 0,2%, что соответствовало дозам 0,003 – 0,4 мг на куриный эмбрион (0,06 – 8 мг/кг) (таблица 2).

Таблица 2 - Вирусингибирующая активность препаратов по отношению к вирусам гриппа

Препарат	Химический терапевтический индекс препарата	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
АФН-5	6,0	5,8
Lup 16	65,0	64,0
Lup 17	65,0	57,0
Lup 18	8,0	8,1
Lup 34	50,0	40,0
Lup 41	>100,0	>100,0
Nur-1	4,0	10,0
Nur-10	65,0	70,0
Тамифлю	10,3	11,0
Ремантадин	29,9	30

Установлено, что все исследуемые препараты в той или иной степени способны подавлять репродукцию вируса гриппа с разной антигенной структурой. Однако, при сравнении с активностью коммерческих препаратов тамифлю и ремантадина было показано, что, среди исследованных препаратов, пять обладают перспективой для дальнейшего исследования. Это препараты: Lup-16, Lup-17, Lup-34, Lup-41, Nur-10, превосходящие по активности коммерческие препараты, независимо от антигенной структуры гриппа и его чувствительности к противовирусным препаратам.

Сравнительное изучение способности исследуемых соединений влиять на структуру белков вируса гриппа

Для подтверждения полученных результатов нами был проведен молекулярный докинг исследуемых препаратов на модели белков гемагглютинина и нейраминидазы (рисунки 5, 6).

ВЫВОДЫ

При выполнении целей и задач проекта:
Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл) у всех 8 исследованных препаратов природного происхождения и их производных не было достигнуто ЛД₅₀.

Способность препаратов Lur-16, Lur-17, Lur-34, Lur-41, Nur-10 снижать инфекционность вируса говорит о перспективности исследованных данных препаратов как вирулицидных агентов, влияющих на внеклеточные вирионы.

Показано, что препараты Lur-16, Lur-17, Lur-34, Lur-41, Nur-10 обладают высоким ХТИ и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения противогриппозных препаратов.

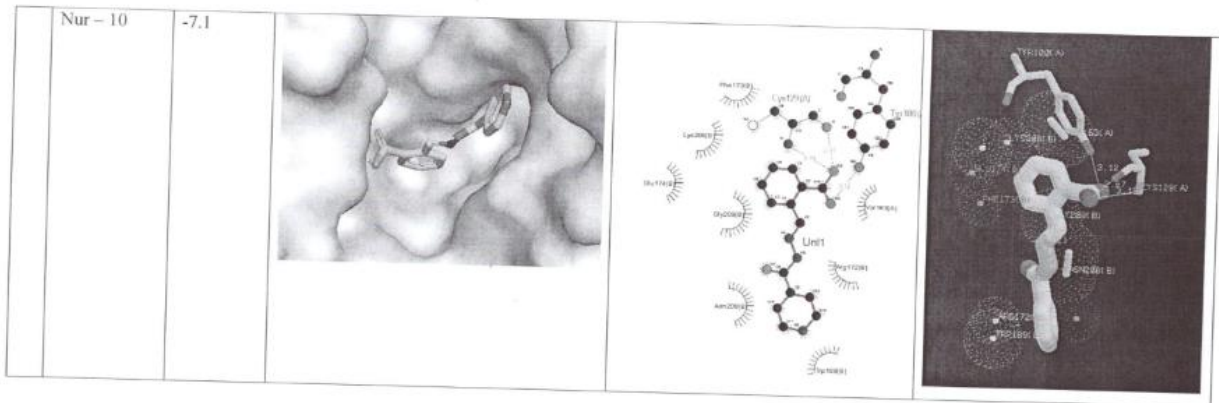


Рисунок 6 - Сравнительный анализ исследуемых препаратов на модели белка нейраминидазы

Актив:
Чтобы а

АКТИВ

ТОО «НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ЦЕНТР МИКРОБИОЛОГИИ И
ВИРУСОЛОГИИ»

УДК 619:616-07

УТВЕРЖДАЮ
Зам. директора по научной работе, к.б.н.
Баймаханова Б.Б.
2023 г.



ОТЧЕТ
По договору

по теме:
«ИЗУЧЕНИЕ 7 ОБРАЗЦОВ СОЕДИНЕНИЙ НА НАЛИЧИЕ
ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ»
(головой)

Научный руководитель темы:

зав. лаб., д.б.н., проф.

 А.П. Боговленский

ВВЕДЕНИЕ

Появление «новых» вирусных инфекций создает предпосылки появления новых областей исследований в фармацевтической науке. Одним из подобных направлений можно назвать область химии, занимающейся изучением распространения инфекционных заболеваний и способам борьбы с ними. Медицинская химия, начавшаяся с выделения и очистки активных веществ из тканей растений и животных и микроорганизмов, стала объектом пристального внимания исследователей всего мира. Основным источником изучения данного направления фармацевтической науки являются гетероциклические соединения, которые содержат по крайней мере один гетероатом (наиболее распространенными гетероатомами являются азот, кислород и сера). Подобные соединения считаются одним из жизненно важных классов органических соединений, которые используются во многих биологических областях благодаря своей активности при многих заболеваниях. Большинство биологических молекул, таких как ДНК и РНК, хлорофилл, гемоглобин, витамины и многие другие, содержат гетероциклическое кольцо в основном скелете. Существует множество гетероциклических соединений, которые применяются при многих распространенных заболеваниях (например, производные триазина или бензимидазола которые обладают широким спектром биологической активности, такой как антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, антгельминтная и т. д.) [1-11].

Поэтому изучение влияния структуры гетероцикла на его биологические свойства, включая противовирусные, весьма перспективно и может решить многие проблемы антивирусной терапии, включая проблему устойчивости к лекарственным средствам [12].

Алматы, 2023

РЕФЕРАТ

Отчет на 23 с., 5 таблиц, 42 источника.

Антивирусная активность, производные азотсодержащих гетероциклических соединений, молекулярный докинг, вирус гриппа

Объекты исследования: производные гетероциклов, вирус гриппа.

В работе использовали приборное и методическое обеспечение, предназначенное для иммунологических, биохимических, вирусологических работ.

Целью работы являлся скрининг новых производных азотсодержащих гетероциклических соединений на наличие их способности подавлять репродукцию ортомиксовирусов.

При выполнении целей и задач проекта:

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03 мг до 1 мг в 100 мкл) у всех 7 исследованных производных азотсодержащих гетероциклических соединений не было достигнуто LD_{50} , показана способность соединений Nur 7, Nur 12, Nur 14, Nur 16, Nur 20 подавлять репликацию вируса торовит. При оценке наличия побочных эффектов установлено, что препараты Nur 7 и Nur 20 обладают предсказанными мутагенными свойствами

Показано, что при сравнительном исследовании соединений на биологические свойства вирусов и компьютерного предсказания их активности соединения Nur 14, Nur 16 и Nur-10 обладают высоким ХТИ, не показывают токсических свойств и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения и изучения новых противогриппозных препаратов.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Обоснование выбора исследований

Задолго до развития фармацевтической химии люди лечили болезни, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, выжимки из насекомых и т.д. Одним из таких соединений являлся хинин - один из представителей многочисленного семейства алкалоидов - азотсодержащих органических соединений преимущественно растительного происхождения. Почти все алкалоиды являются производными азотистых гетероциклов. Хинин сыграл историческую роль в борьбе с малярией. Примером другого алкалоида является папаверин, который используется в медицине как спазмолитическое и сосудорасширяющее средство.

Двадцатый век называют иногда веком Великой лекарственной революции. Одним из ее ярких символов, безусловно, следует считать β -лактамы антибиотиков - пенициллин и цефалоспорины, спасшие миллионы человеческих жизней [13-14]. Оба они также являются производными гетероциклических соединений. Достаточно сказать, что более 60% химических соединений используемых в лекарственной практике относятся к гетероциклам.

В последние годы наметился прорыв в решении такой сложной задачи, как создание эффективных противовирусных препаратов. В 1988 году американским ученым Г. Эллион и Дж. Хитчингу была присуждена Нобелевская премия за создание ацикловира - первого высокоэффективного препарата против герпесных вирусных инфекций. Несколько ранее те же ученые получили и внедрили в клиническую практику азидотимидин, применяемый как средство против СПИДа [15-18].

Основной противовирусной терапии является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции. Весь процесс репродукции вирусов может быть условно разделен на три фазы [19]. Первая фаза охватывает события, которые ведут к адсорбции и проникновению вируса в клетку, освобождению его внутренних структурных компонентов и модификации его таким образом, что он способен вызвать инфекцию. Вторая фаза репродукции связана со сложными процессами, в течение которых происходит экспрессия вирусного генома. Заключительной стадией репродукции является выход

вирусного потомства из клетки путем почкования или за счет лизиса, причем в последнем случае клетка погибает [20]. Имеющийся на сегодняшний день арсенал противовирусных средств способен оказывать воздействие на любой из этапов репродукции вируса.

2 Объекты и методы исследования

Новые производные азотсодержащих гетероциклических соединений с шифрами Nur-7, Nur-8, Nur-12, Nur-14, Nur-15, Nur-16, Nur-20 для изучения наличия противовирусной активности получены от зав. лабораторией синтеза биологически активных веществ д.х.н., проф. О.А. Нуркенова (Институт органического синтеза и углекислотной РК, г.Караганда)

Ортомиксовирусы: вирус гриппа человека, штамм A/Алматы/8/98 (H3N2); вирус гриппа человека (пандемический вариант, устойчивый к Тамифлю) A/Владивосток/2/09 (H1N1). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов при 37°C.

В качестве коммерческих лекарственных препаратов сравнения были использованы:

- Римантадин® («Оланфарм», Латвия, альфа-метилтрицикло [3.3.1.1¹.1⁷] декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида), CAS 13392-28-4).
- Тамифлю® (Hoffmann-La Roche, Швейцария, (3R,4R, 5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-циклогексен-1-карбоновой кислоты этиловый эфир, фосфат).

Методы

Изучение токсичности препарата проводили в 3-х вариантах:

Токсичность представленных образцов новых соединений изучали при обработке 2% эритроцитов петуха, а также на первичной культуре фибробластов куриного эмбриона и на 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах. Препарат разводили в минимальном объеме DMSO, после растворения препарата готовили серию 2-х кратных разведений в фосфатном буфере, pH 7.2.

Получение исследуемых доз препарата начинали с изучения предела растворимости растительного препарата. Показано, что максимальная доза

препарата, растворимого в спирте или DMSO, составляла 100 мг/мл, поэтому для дальнейшего исследования использовались дозы, не превышающие эти значения. Серийные разведения препарата (10% сток раствор в спирте) разводили в буфере pH 7.2.

Первичное определение токсической (гемолитической) дозы препарата проводили с использованием 2% эритроцитов петуха. Для этого исследуемый образец смешивали в соотношении 1:5 с 2% раствором эритроцитов петуха. Через 120 минут инкубации при 37°C, добавляли равный объем холодного физиологического раствора, центрифугировали 5 мин при 13000 об/мин. Оптическую плотность надосадочной жидкости измеряли на спектрофотометре M200 (Тесал, Швейцария) при 412 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (TK₅₀), при которой происходит 50% лизис эритроцитов. Исходя из значения TK₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Влияние исследуемого образца в разных дозах, на жизнеспособность клеток (первичная культура фибробластов куриных эмбрионов, 10⁴ клеток/лунка), определяли методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест).

МТТ-тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразола (МТТ-реакта) до голубого кристаллического фармозана, растворимого в диметилсульфоксиде.

Раствор МТТ (Calbiochem, США) готовили на физиологическом растворе в концентрации 0,5 мг/мл. Раствор МТТ вносили в предварительно отмытые от среды лунки с клетками в объеме 0,1 мл. После 1 часа контакта МТТ с клетками, лунки промывали и заливали 0,1 мл DMSO, после чего оптическую плотность в лунках измеряли на спектрофотометре M200 (Тесал, Швейцария) при длине волны 535 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (TK₅₀), при которой происходит 50% деструкция клеток. Исходя из значения TK₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Токсичность исследуемого образца в разных дозах в отношении 10-дневных куриных эмбрионов (эмбриотоксичность) определяли при инокуляции 0,2 мл исследуемого препарата в хорион-аллантоисную полость куриных эмбрионов.

Токсичность препарата выявляли по гибели куриных эмбрионов в течение 4 суток после инокуляции материалов.

Изучение вирусингибирующей активности изучаемых препаратов на вирусы гриппа (штаммы H1N1, H3N2) на модели куриных эмбрионов

Специфическую вирусингибирующую активность исследуемых препаратов определяли в соответствии с методическими рекомендациями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5, 6]. Разные дозы препарата смешивали с равным объемом 100 ЭИД₅₀/мл вируса. Через 30 мин инкубации при 37°C смесь инокулировали в 10-дневные куриные эмбрионы. Вирусы выращивали в аллантоиной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов (в зависимости от штамма вируса) при 37°C. Наличие вируса определяли в реакции гемагглютинации (РГА). Подавление репродукции вируса оценивали при сравнении результатов РГА в опытных и контрольном образцах. В качестве контроля использовали физиологический раствор, рН 7,2. По результатам опытов определяли среднеэффективную вирусингибирующую концентрацию исследуемого препарата (ЭК₅₀).

В качестве критерия специфического противовирусного действия соединений рассчитывали химико-терапевтический индекс (показатель ХТИ), определяемый отношением среднетоксичной концентрации вещества (ТК₅₀) к среднеэффективной вирусингибирующей концентрации (ЭК₅₀).

Оценка способности исследуемых препаратов подавлять инфекционность вируса гриппа (на модели 2-х штаммов)

Препарат в разных дозах смешивали с равным объемом вируса гриппа с титром инфекционности не ниже 10⁷ ЭИД₅₀/0,2 мл. Смесь инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Готовили ряд последовательных 10 кратных разведений, начиная с максимального разведения, заражали по 0,2 мл в 10-дневные куриные эмбрионы (не менее 4 куриных эмбрионов). Через 24-48 часов в протокол заносили данные о наличии вируса по присутствию гемагглютинации в аллантоиной жидкости эмбриона. Определяли кумулятивные данные (накопительные). При подсчете кумулятивных данных количества здоровых эмбрионов суммируют вышестоящую

цифру с нижестоящей, начиная с маленькой. Считают, что если эмбрион не показывает присутствия вируса при введении большей дозы, то его не будет и при введении меньшей дозы. При подсчете кумулятивных данных количества павших эмбрионов суммировали нижестоящую цифру с вышестоящей. Считали, что если эмбрион заражен при введении меньшей дозы, то он заразится и при введении большей дозы. Определяли % эффективности заражения: кумулятивное количество зараженных * 100 / (кумулятивное количество зараженных + кумулятивное количество здоровых). Определяли коэффициент пропорциональности (КП):

10⁻⁸ – высшая критическая доза (ВКД), 54%

10⁻⁹ – низшая критическая доза (НКД), 29%

$$\text{КП} = \frac{(\% \text{ заражения ВКД} - 50)}{(\% \text{ заражения НКД} - \% \text{ заражения при НКД})} = \frac{(54-50)}{(54-29)} = 0,16$$

$$T = \text{ВКД} - \text{КП} = 10^{8-0,16} = 10^{8,16} = \text{ЭИД}_{50}/0,2 \text{ см}^3$$

8 – характеристика, показывает сколько значным будет конечный результат (+1).

16 – мантисса. С помощью мантиссы по таблице антилогарифмов находят число (1445) 1:144500000 ЭИД₅₀/0,2см³ или 1 ЭИД₅₀ = 1:144500000 в 0,2 см³.

Если титр инфекционности поддается больше, чем на 1 lg, то считается, что вещество способно подавить 99% вируса, находящегося в пробе.

Определение гемагглютинирующей активности. Гемагглютинирующую активность вирусов определяли по стандартной методике [35] с использованием 0,75% взвесей куриных эритроцитов. При определении влияния препарата на гемагглютинирующие свойства, препарат в разных дозах смешивали с вирусом и через 30 мин инкубации при 37°C определяли гемагглютинирующую активность стандартным методом.

Определение нейраминидазной активности проводили с помощью флюоресцентного набора в соответствии с рекомендациями производителя (AbCam, UK). Нейрофлуоресцентный субстрат нейраминидазы становится сильно флуоресцентный при расщеплении нейраминидазой. Сигнал легко считывается по флуоресценции при Ex/Em = ~320/~450 нм.

Молекулярный докинг. Анализ осуществляется с помощью предварительного прогнозирования взаимодействия веществ на молекулярном уровне или компьютерного моделирования. Подобное моделирование позволяет механически поместить лиганд в предпочтительный сайт связывания белка. При этом формируется стабильный комплекс потенциальной эффективности и большей специфичности. Информация, полученная с помощью метода докинга, может быть использована для предположения энергии связи, свободной энергии и стабильности комплексов. Основная цель молекулярного докинга состоит в том, чтобы получить комплекс белок-лиганд с оптимизированной конформацией и с меньшей свободной энергией связывания.

Для практического применения молекулярного докинга использовался банк данных для поиска мишени с надлежащим форматом PDB и методология подготовки лиганда в виде файла PDB. Для этого доступны различные программы, в которых лиганд можно преобразовать в формат PDB. В нашем случае подготовка лиганда осуществлялась в программе PyMol <https://pymol.org/2/>. Перед непосредственным моделированием идет процесс подготовки мишени и лиганда. Для этого установленная структура выбранного белка подверглась значительным изменениям и была преобразована в формат PDBQT в программе AutoDock Tools. После чего каждый лиганд также был преобразован в формат PDBQT. Само компьютерное моделирование проводилось на основе программы AutoDock Vina 1.1.2. <http://vina.scripps.edu/>, а также внешних инструментов, таких как AutoDock Tools (ADT) <http://mglttools.scripps.edu/downloads>.

В данной программе белок соединяется с одним из лигандов с образованием белок-лигандного комплекса. После внесения данных программа автоматически выстраивает сетку активного центра белка - Grid Box, после чего в командной строке прописывается алгоритм для определения активных сайтов лиганда. В результате, программа AutoDock Vina выявляет 9 активных позиций лиганда, причем наилучшая позиция представлена в области с наименьшей энергией связывания (BE) в ккал/моль. Сама визуализация белок-лигандного комплекса может производиться в различных программах. В наших исследованиях 2D визуализацию вирусных белков с лигандом осуществляли в программе LigPlot+. Данная программа позволяет лучше разглядеть связь белка с лигандом. Она

определяет, с какими аминокислотами непосредственно образуются связи <https://www.ebi.ac.uk/Thornton-srv/software/LigPlus/download2.html>.

Для анализа возможного ингибирования были выбраны модели белков гематтлютина и нейраминидазы (рисунки 1, 2).

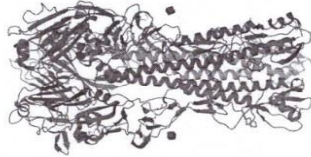


Рисунок 1 - Модель белка гематтлютина (IRUY_1930 Swine H1 Hemagglutinin PDB DOI: [10.2210/pdb/IRUY/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb/IRUY/pdb))

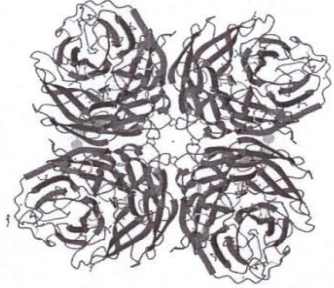


Рисунок 2 - Модель белка нейраминидазы (3BEQ Neuraminidase of A/Brevig Mission/1/1918 H1N1 strain PDB DOI: [10.2210/pdb/3BEQ/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb/3BEQ/pdb))

РОМ анализ

Основные проблемы синтетических лекарственных соединений связаны с их возможными побочными эффектами. Потенциальный препарат должен обладать хорошей биологической активностью с хорошими фармакокинетическими свойствами. РОМ анализ, представляющий собой хороший инструмент для предсказания фармакокинетического профиля исследуемых молекул [39-42]

3 Результаты исследований

Изучение токсичности образцов исследованных соединений

Оценка острой токсичности исследуемых препаратов в разных дозах проводилась на различных моделях *in vivo* (эритроциты, куриные эмбрионы, клетки макрофагов белых беспородных мышей).

Интервал диапазона доз был обусловлен, в первую очередь, интервалом допустимых значений количества препарата, используемых в дальнейших исследованиях для скрининга на противовирусную активность.

Анализ острой цитотоксичности препаратов "in vitro" проводился в интервале концентраций 0,03 – 1% (от 0,03 мг до 1 мг в 100 мкл), что было обусловлено дозами соединений терпеноидной природы, обладающими антивирусными свойствами. Цитотоксичность препаратов определяли путем изучения действия различных доз соединений на жизнеспособность клеток, методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест). Установлено, что в тестируемом диапазоне доз у всех исследованных препаратов не было достигнуто ЛД₅₀.

Анализ острой токсичности соединений на модели 10-дневных куриных эмбрионов проводили в интервале доз 0,003 – 0,4 мг/куриный эмбрион (0,06 - 8 мг/кг). Установлено, что в максимальной дозе (0,4 мг/куриный эмбрион) токсичность (ЛД₅₀) не проявлялась, поэтому дальнейшее изучение наличия антивирусной активности проводили в дозах от 0,4 мг/куриный эмбрион и менее.

Таким образом, при определении острой токсичности "in vitro", на модели 10-дневных куриных эмбрионов, у исследуемых соединений не выявлено токсических свойств в максимальной из тестируемых доз.

Изучение влияния исследуемых препаратов на гематоглицинирующую активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на гематоглицинирующую активность была использована максимально используемая доза - 1 мг/100 мкл.

Установлено, что ни один из исследуемых препаратов не влиял на гематоглицинирующую активность вируса гриппа.

Изучение влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность была использована максимально используемая доза или 1 мг/100 мкл. Установлено, что только Nug-14, Nug-16 способны полностью подавлять ферментативную активность вируса гриппа.

Изучение влияния исследуемых препаратов на инфекционную активность вируса гриппа.

Была исследована вирулицидная активность противовирусных препаратов, что является одним из основных подходов к определению эффективности действия препаратов, обладающих антивирусной активностью. Доза препаратов составляла 0,4 мг/куриный эмбрион. В качестве модельных вирусов были использованы штаммы вируса гриппа: A/Алматы/8/98 (H3N2); A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Установлено, что при исследуемой концентрации препараты не влияют на инфекционную активность вируса гриппа.

Сравнительное изучение вирусингибирующей активности

В наших исследованиях проведено изучение вирусингибирующей активности представленных новых азотсодержащих гетероциклических соединений.

Для определения вирусингибирующей активности были взяты штаммы вируса гриппа с различной антигенной формулой: A/Алматы/8/98 (H3N2); A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Вирусингибирующая активность препаратов для определения химического терапевтического индекса (ХТИ) была исследована в концентрации от 0,0016% до

в таблице 2 показано, что препараты 7 и 8 обладают мутагенными и канцерогенными свойствами, а препарат 20 способен оказывать мутагенный эффект. Остальные соединения показывают высокую степень вероятности разнообразных биологических свойств, косвенным образом связанных с противовирусными свойствами через влияние на ферментативную активность клетки и вируса.

Таблица 2 Результаты активности в программе Pass

№	Compound	система упрощённого представления молекул в строке ввода (SMILES) или система правил (спецификация) однозначного описания состава и структуры молекулы химического вещества с использованием строки символов ASCII	Antiviral (Influenza) activity		Antiviral (Influenza A) activity		Anti-infective activity	
			Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
1	Nur-7	C1C(C(CCC1)C=N1CCOCC1)C(=O)O	0,320	0,078	0,230	0,140	0,704	0,007
2	Nur-8	C12C(CCCC1)C(N(C2=O)N1CCOCC1)OC(=O)C	0,225	0,162				
3	Nur-12	C1(CCCC1C(=O)O)C=N1NC(=O)C1CCNC1	0,417	0,041	0,248	0,102	0,269	0,131
4	Nur-14	C1(CCCC1C(=O)O)C=N1NC(=O)C1CC(C1)O	0,652	0,009	0,217	0,172	0,406	0,044
5	Nur-15	C1(CCCC1C(=O)O)C=N1NC(=O)C1CCCC1O	0,600	0,013	0,244	0,109	0,449	0,031
6	Nur-16	C(=O)N1N=C1CCCC1C(=O)O)C1CCCC1	0,520	0,020			0,411	0,042
7	Nur-20	O=C(O)N1N[C@@H]23C[C@@H]1C[C@@H](C1C@H)(C1)C2)C3)4CCCC4						

Таблица 3 Результаты POM анализа (A)

Compound	MW (g/mole)	Toxicity Risks			Drug Score Calculations ^(b)				
		MUT	TUM	IRRI	REP	cLogP	cLogS	DL	DS
Nur-7	234,00	■	■	■	■	0,98	-1,84	0,08	0,42
Nur-8	276,00	■	■	■	■	-0,55	-1,24	1,87	0,26
Nur-12	269,00	■	■	■	■	1,69	-2,94	2,64	0,87
Nur-14	284,00	■	■	■	■	2,34	-3,44	1,79	0,79

0,2%, что соответствовало дозам 0,003 – 0,4 мг на куриный эмбрион (0,06 – 8 мг/кг) (таблица 1).

Таблица 1 - Вирусингибирующая активность новых соединений по отношению к вирусам гриппа

Соединение	Химический терапевтический индекс препарата	
	A/Алматы/8/98 (H3N2)	A/Владивосток/2/09 (H1N1)
2-(морфолиноимино)метил)-бензойная кислота (Nur-7)	25,0	20,0
2-морфолино-3-оксоизондололин-1-ил ацетат (Nur-8)	< 1,0	< 1,0
2-((2-никотиноилгидразо)метил)бензойная кислота (Nur-12)	30,0	28,0
2-((2-(4-гидроксибензоил)гидразо)метил)бензойная кислота (Nur-14)	35,0	32,0
2-((2-(2-гидроксибензоил)гидразо)метил)бензойная кислота (Nur-15)	< 1,0	< 1,0
2-((2-бензоилгидразо)метил)бензойная кислота (Nur-16)	65,0	57,0
Соль 1-адамантиламиноникотиновой кислоты (Nur-20)	24,0	19,0
Гамифлу	29,9	30
Ремантадин	10,3	11

Установлено, что только соединения Nur 8 и Nur 15 не обладают выраженными вирусингибирующими свойствами. Остальные соединения обладают высоким индексом ХТИ, что создает перспективу для дальнейшего их исследования. Это соединения: Nur 7, Nur 12, Nur 14, Nur 16, Nur 20, которые по своей активности сопоставимы с коммерческими препаратами.

Сравнительное изучение способности исследуемых соединений влиять на структуру белков вируса гриппа

Для подтверждения полученных результатов нами был проведен молекулярный докинг исследуемых соединений на модели белков гематоглибина и нейраминидазы. Молекулярный докинг исследуемых соединений провести не удалось провести не удалось. Однако анализ результатов (таблицы 2-5) показал, что отбор перспективных препаратов можно сократить при изучении предсказанной активности с помощью разных компьютерных моделирований Так,

Nur-15	284.00	■	■	■	■	■	■	2.34	-3.44	1.62	0.78
Nur-16	268.00	■	■	■	■	■	■	2.69	-3.73	1.7	0.76
Nur-20	274.00	■	■	■	■	■	■	1.91	-3.45	1.21	0.32

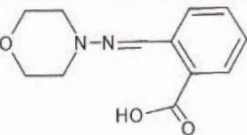
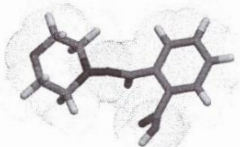
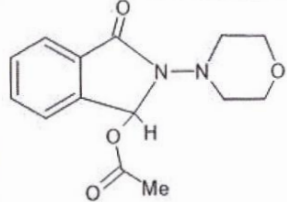
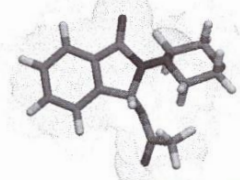
Таблица 4 Результаты POM анализа (B)

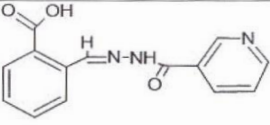
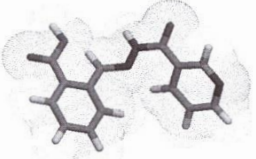
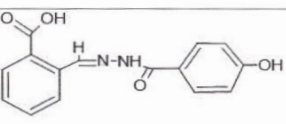
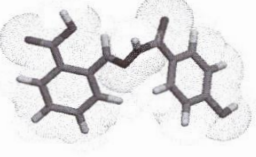
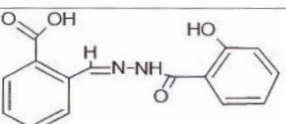
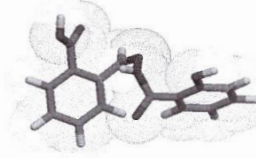
Compound	Lipinski parameters calculations					Drug-likeness ^(b)					
	TPSA	NONH	NV	VOL	GPCRL	ICM	KI	NRL	PI	EI	
Nur-7	62.13	1	0	212.44	-0.64	-	-	-	-	-	
Nur-8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Nur-12	91.65	2	0	232.94	-0.33	0.71	0.44	0.53	0.61	0.21	
Nur-14	98.99	3	0	245.12	-0.33	0.75	0.50	0.29	0.58	0.26	
Nur-15	98.99	3	0	245.12	-0.37	0.77	0.54	0.32	0.61	0.28	
Nur-16	78.76	2	0	237.10	-0.42	0.82	0.60	0.49	0.64	0.32	
Nur-20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

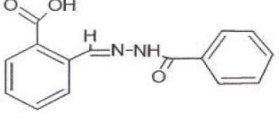
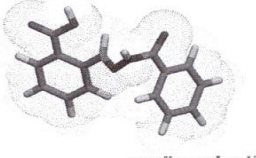
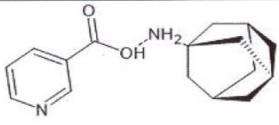
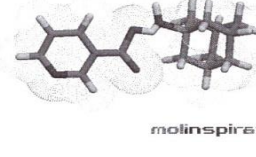
Данные по соединениям Nur-8 и Nur-20 отсутствуют из-за невозможности точного представления структуры на языке программирования

TPSA: Total molecular polar surface area; NONH: number of OH---N or O---NH interaction; NV: number of violation of five Lipinsky rules; VOL: volume; GPCRL: GPCR ligand; ICM: Ion channel modulator; KI: Kinase inhibitor; NRL: Nuclear receptor ligand; PI: Protease inhibitor; EI: Enzyme inhibitor.

Таблица 5 Результаты POM анализа (C)

№	Compound				
1	Nur-7	miLogP 1.15 TPSA 62.13 natoms 17 M 234.25 nON 5 nOHNH 1 nviolations 0 nroth 3 volume 212.44	GPCR ligand -0.64 Ion channel modulator -0.69 Kinase inhibitor -0.63 Nuclear receptor ligand -0.88 Protease inhibitor -0.82 Enzyme inhibitor -0.24		 molinspiration
2	Nur-8	miLogP 1.06 TPSA 59.09 natoms 20 MW 276.29 nON 6 nOHNH 0 nviolations 0 nroth 3 volume 244.46	GPCR ligand -0.18 Ion channel modulator -0.32 Kinase inhibitor -0.22 Nuclear receptor ligand -0.45 Protease inhibitor -0.10 Enzyme inhibitor -0.13		 molinspiration

3	Nur-12	miLogP 1.39 TPSA 91.65 natoms 20 MW 269.26 nON 6 nOHNH 2 nviolations 0 nroth 4 volume 232.94	GPCR ligand -0.33 Ion channel modulator -0.71 Kinase inhibitor -0.44 Nuclear receptor ligand -0.53 Protease inhibitor -0.61 Enzyme inhibitor -0.21		 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>
4	Nur-14	miLogP 2.14 TPSA 98.99 natoms 21 MW 284.27 nON 6 nOHNH 3 nviolations 0 nroth 4 volume 245.12	GPCR ligand -0.33 Ion channel modulator -0.75 Kinase inhibitor -0.50 Nuclear receptor ligand -0.29 Protease inhibitor -0.58 Enzyme inhibitor -0.26		 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>
5	Nur-15	miLogP 3.11 TPSA 98.99 natoms 21 MW 284.27 nON 6 nOHNH 3 nviolations 0 nroth 4 volume 245.12	GPCR ligand -0.37 Ion channel modulator -0.77 Kinase inhibitor -0.54 Nuclear receptor ligand -0.32 Protease inhibitor -0.61 Enzyme inhibitor -0.28		 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>

6	Nur-16	miLogP 2.62 TPSA 78.76 natoms 20 MW 268.27 nON 5 nOHNH 2 nviolations 0 nroth 4 volume 237.10	GPCR ligand -0.42 Ion channel modulator -0.82 Kinase inhibitor -0.60 Nuclear receptor ligand -0.49 Protease inhibitor -0.64 Enzyme inhibitor -0.32		 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>
7	Nur-20	miLogP 0.34 TPSA 51.22 natoms 20 MW 273.36 nON 4 nOHNH 3 nviolations 0 nroth 5 volume 266.29	GPCR ligand 0.06 Ion channel modulator 0.02 Kinase inhibitor -0.07 Nuclear receptor ligand -0.05 Protease inhibitor 0.04 Enzyme inhibitor 0.10		 <p style="text-align: center;">molinspiration</p>

ВЫВОДЫ

При выполнении целей и задач проекта:

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл) у всех 8 исследованных соединений не было достигнуто ЛД50.

Способность соединений Nur 7, Nur 12, Nur 14, Nur 16, Nur 20 подавлять репликацию вируса говорит о перспективности исследований данных препаратов в качестве противовирусных препаратов. Однако при оценке наличия побочных эффектов установлено, что препараты Nur 7 и Nur 20 обладают предсказанными мутагенными свойствами

Показано, что при сравнительном исследовании соединений на биологические свойства вирусов и компьютерного предсказания их активности соединения Nur 14, Nur 16 Nur-10 обладают высоким ХГИ, не показывают токсических свойств и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения и изучения новых противогриппозных препаратов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aiello TF, Garcia-Vidal C, Soriano A. Antiviral drugs against SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Oct;35 Suppl 3(10-15). doi: 10.37201/req/s03.03.2022.
2. Chan KKP, Hui DSC. Antiviral therapies for influenza. *Curr Opin Infect Dis.* 2023 Apr 1;36(2):124-131. doi: 10.1097/QCO.0000000000000910.
3. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem.* 2022 Sep 26;10:891484. doi: 10.3389/fchem.2022.891484.
4. De S, Amma B, Sahu R, Parida S, Behera SK, Dan AK. Seeking heterocyclic scaffolds as antivirals against dengue virus. *Eur J Med Chem.* 2022 Oct 5;240:114576. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114576.
5. Dinodia M. Recent Advances in N-Heterocycles for COVID-19 Treatment - A Mini Review. *Med Chem.* 2023;19(8):717-729. doi: 10.2174/1573406419666230228115410.
6. Kaushik S, Paliwal SK, Iyer MR, Patil VM. Promising Schiff bases in antiviral drug design and discovery. *Med Chem Res.* 2023;32(6):1063-1076. doi: 10.1007/s00044-023-03068-0
7. Moskalik MY. Sulfonamides with Heterocyclic Periphery as Antiviral Agents. *Molecules.* 2022 Dec 21;28(1):51. doi: 10.3390/molecules28010051.
8. Nikitina PA, Zakharova AM, Serova OA, Bormotov NI, Mazurkov OY, Shishkina LN, Koldaeva TY, Basanova EI, Perevalov VP. Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity Against Vaccinia Virus of 2-(3-Coumarinyl)-1-Hydroxyimidazoles. *Med Chem.* 2023;19(5):468-477. doi: 10.2174/1573406419666221125101053.
9. Sharma S, Utreja D. Synthesis and antiviral activity of diverse heterocyclic scaffolds. *Chem Biol Drug Des.* 2022 Dec;100(6):870-920. doi: 10.1111/cbdd.13953.
10. Siegrist EA, Sassin J. Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. *Clin Infect Dis.* 2023 Jan 6;76(1):155-164. doi: 10.1093/cid/ciac622.
11. Trartrat C, Petrou A, Fesaidou M, Haroun M, Athina G, Venugopala K, Sreeharsha N, Chemali J. 5-Membered Heterocyclic Compounds as Antiviral Agents. *Curr Top Med Chem.* 2023;23(7):520-538. doi: 10.2174/1568026623666230325153927
12. Tret'yakova EV, Ma X, Kazakova OB, Shitro AA, Petukhova GD, Klubukov AM, Dyatlov DS, Smirnova AA, Xu H, Xiao S. Synthesis and evaluation of diterpenic

- Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2. *Phytochem Lett.* 2022 Oct;51:91-96. doi: 10.1016/j.phytol.2022.07.010.
13. Cho J, Shin Y, Yang JS, Kim JW, Kim KC, Lee JY. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res.* 2023 Jun;214:105609. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105609.
14. Liu M, Ren M, Zhang Y, Wan Z, Wang Y, Wu Z, Wang K, Fang W, Yang X. Antiviral Activity of Benzoheterocyclic Compounds from Soil-Derived *Streptomyces jiujiangensis* NBERC-24992. *Molecules.* 2023 Jan 15;28(2):878. doi: 10.3390/molecules28020878.
15. Schalkwijk HH, Snoeck R, Andrei G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol.* 2022 Dec;206:115322. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115322.
16. Calland N, Dubuisson J, Rouillé Y, Séron K. Hepatitis C Virus and Natural Compounds: A New Antiviral Approach? // *Viruses.* 2012. 4 - P 2197-2217
17. Safrin S. Antiviral agents. Basic and clinical pharmacology. In: Katzung B.G., editor, *McGraw-Hill, New York.* -2007. -P. 815
18. Thayer A.M. Flu fighters // *Chem. Eng. News.* -2009. -V. 87. -P. 15-26.
19. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // *Вестник РАМН.* -2000. -№1. -С.3-6.
20. Krug R.M., Aramini J.M. Emerging antiviral targets for influenza A virus // *Trends, Pharmacol. Sci.* -2009. -V. 30. -P. 269-277
21. Li Y., Jiang R., Ooi L.S. et al. Antiviral triterpenoids from the medicinal plant *Schefflera heptaphylla* // *Phytother. Res.* -2007. -V. 21. -P. 466-470
22. Wagoner, J.; Morishima, C.; Graf, T.N.; Oberlies, N.H.; Teissier, E.; Pêcheur, E.I.; Tavis, J.E.; Polyak, S.J. Differential in vitro effects of intravenous versus oral formulations of silibinin on the HCV life cycle and inflammation// *PLoS One.* -2011.-P. e164-174
23. Wagoner, J.; Negash, A.; Kane, O.J.; Martinez, L.E.; Nahmias, Y.; Bourne, N.; Owen, D.M.; Grove, J.; Brimacombe, C.; McKeating, J.A.; et al. Multiple effects of silymarin on the hepatitis C virus lifecycle// *Hepatology.* -2010.- v. 51.- P. 1912-1921
24. Deyrup M., Sidwell R., Little R. et al. Improved delivery through biological membranes. Synthesis and antiviral activity of a series of ribavirin chemical delivery systems: 2' and 3' derivatives // *Antiviral Chem. and Chemother.* -1991. -V. 2.- P.337-356
25. Patick A.K., Potts K.E. Protease inhibitors as antiviral agents // *Clinic. Microbiol. Rev.* -1998.- V. 11, №4. -P.614-627
26. Balfour H. *Antiviral Drugs // Drug Therapy.* New Engl. J. Med. -1999. -V. 340. P.1255-1268
27. Boltz D.A., Aldrige J.R., Webster R.G., et al. Drugs in development for influenza // *Drugs.* -2010. -V. 70. -P. 1349-1362
28. Bantia S., Parker C.D., Ananth S.L. et al. Comparison of the anti-influenza virus activity of RWJ-270201 with those of oseltamivir and zanamivir // *Antimicrob. Agents and Chemother.* -2001. -V. 45, №4. -P. 1162-1167
29. Sidwell R. Ribavirin: A review of antiviral efficacy // *Abstr. Recent. Res. Devel. in Antimicrob. Agents and Chemother.* (G. Pandalai, ed.) Research Signpost. India. -1995. -V. 1. -P. 219-256
30. Calland, N.; Albecka, A.; Belouard, S.; Wychowski, C.; Duvertle, G.; Descamps, V.; Hober, D.; Dubuisson, J.; Rouillé, Y.; Séron, K. (-)-Epigallocatechin-3-gallate is a new inhibitor of hepatitis C virus entry// *Hepatology* -2012.-v. 55.- P. 720-729
31. Ciesek, S.; von Hahn, T.; Colpitts, C.C.; Schang, L.M.; Friesland, M.; Steinmann, J.; Mams, M.P.; Ott, M.; Wedemeyer, H.; Meuleman, P.; et al. The green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, inhibits hepatitis C virus entry// *Hepatology.* -2011.- v. 54.- P. 1947-1955
32. Ryu Y. B., Curtis-Long M.J., Kim J.H., Jeong S.H., Yang M.S., Lee K.W., Lee W.S., Park K.H. Pterocarpan and flavanones from *Sophora flavescens* displaying potent neuraminidase inhibition // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.* -2008.- v. 18.- P. 6046-6049
33. Fabricant D.S., Farnsworth N.R. The value of plants used in traditional Medicine for drug discovery // *Environmental Health Perspectives.* -2001. -V. 109.- P. 69-75.

34. Preziosi P. Influenza pharmacotherapy: present situation, strategies and hopes // *Expert Opin. Pharmacotherapy*. -2011. -V. P.23-30
35. Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. The haemagglutination-eluotion pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis.*, 1970, V.14, P.542-549.
36. Шнейдер М.А. Методические вопросы научной разработки противовирусных средств, Минск, Наука, 1977, С.150.
37. Reed L., Muench H. A simple method of estimating fifty percent endpoints // *Amer. J. Hug.*, 1938, V.27, P.493-497.
38. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях // Москва, 1975, С.295.
39. Youssefi M.H., P.K. Sahu, D.D. Agarwal, A. Mushtaq, M. Messali, S. Lahsasni, T. Ben Hadda, POM analyses of antimicrobial activity of 4H-Pyrimido[2,1-b]benzothiazole, pyrazole and benzylidene derivatives of curcumin, *Med. Chem. Res.* (2014), <http://dx.doi.org/10.1007/s00044-014-1297-1>.
40. Bemani B., A. Kerbal, B.F. Baba, M. Daoudi, I. Warad, M. Aljofan, A.M. Alafeefy, V. Masand, T. Ben Hadda, Synthesis, characterization, bioactivity, and POM analyses of isothiochromeno[3,4-c][1,2]oxazines, *Med. Chem. Res.* 22 (10) (2013) 4798-4809.
41. Lipinski C.A., F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 46 (2001) 3-26. C.A. Lipinski, Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution, *Drug Discovery Today Technol.* 1 (2004) 337-341.
42. Chohan Z.H., M.H. Youssefi, A. Jarrapour, T. Ben Hadda, Identification of antibacterial and antifungal pharmacophore sites for potent bacteria and fungi inhibition: Indolenyl sulfonamide derivatives, *Eur J. Med. Chem.* 45 (2010) 1189-1199

УДК 619:616-07



УТВЕРЖДАЮ
Зав. лабораторией по научной работе, к.б.н.
Баймаханова Б.Б.
_____ 2025 г.

РЕФЕРАТ

Отчет на с., таблиц, источников.

Антивирусная активность, молекулярный докинг, вирус гриппа

Объекты исследования: производные гетероциклов, вирус гриппа.

В работе использовали приборное и методическое обеспечение, предназначенное для иммунологических, биохимических, вирусологических работ.

Целью работы являлся скрининг соединений на наличие их способности подавлять репродукцию ортомиксовирусов.

При выполнении целей и задач проекта:

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл) у всех 6 исследованных соединений не было достигнуто ЛД₅₀.

Способность соединений TMA-2 и NS-20 подавлять репликацию вируса говорит о перспективности исследований данных препаратов в качестве противовирусных препаратов.

Показано, что при сравнительном исследовании соединений на биологические свойства вирусов и компьютерного предсказания их активности TMA-2 и NS-20 обладают высоким ХТИ и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения новых противогриппозных препаратов.

ОТЧЕТ

По договору

по теме:

«ИЗУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ НА НАЛИЧИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ
АКТИВНОСТИ»

(головой)

Научный руководитель темы:

зав. лаб., д.б.н., проф.

 А.П. Боговлевский

Алматы 2025

ВВЕДЕНИЕ

Появление «новых» вирусных инфекций создает предпосылки появления новых областей исследований в фармацевтической науке. Одним из подбных направлений можно назвать область химии, занимающейся изучением распространения инфекционных заболеваний и способам борьбы с ними. Медицинская химия, начавшаяся с выделения и очистки активных веществ из тканей растений и животных и микроорганизмов, стала объектом пристального внимания исследователей всего мира. Основным источником изучения данного направления фармацевтической науки являются гетероциклические соединения, которые содержат по крайней мере один гетероатом (наиболее распространенными гетероатомами являются азот, кислород и сера). Подобные соединения считаются одним из жизненно важных классов органических соединений, которые используются во многих биологических областях благодаря своей активности при многих заболеваниях. Большинство биологических молекул, таких как ДНК и РНК, хлорофилл, гемоглобин, витамины и многие другие, содержат гетероциклическое кольцо в основном скелете. Существует множество гетероциклических соединений, которые применяются при многих распространённых заболеваниях (например, пролонговые триазина или бензимидазола которые обладают широким спектром биологической активности, такой как антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, антигельминтная и т.д.) [1-11].

Поэтому изучение влияния структуры гетероцикла на его биологические свойства, включая противовирусные, весьма перспективно и может решить многие проблемы антивирусной терапии, включая проблему устойчивости к лекарственным средствам [12].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 Обоснование выбора исследований

Задолго до развития фармацевтической химии люди лечили боли, используя гетероциклические соединения из природной аптеки: листья, плоды и кору деревьев, корни и стебли трав, выжимки из насекомых и т.д. Двадцатый век называет иногда веком Великой лекарственной революции. Одним из ее ярких символов, безусловно, следует считать β-лактамы антибиотика - пенициллин и цефалоспорины, спасшие миллионы человеческих жизней [13-14]. Оба они также являются производными гетероциклических соединений. Достаточно сказать, что более 60% химических соединений, используемых в лекарственной практике, относятся к гетероциклам.

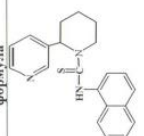
В последние годы намечается прорыв в решении такой сложной задачи, как создание эффективных противовирусных препаратов. В 1988 году американским ученым Г. Эллион и Дж. Хитчингу была присуждена Нобелевская премия за создание ацикловира - первого высокоэффективного препарата против герпесных вирусных инфекций. Несколькими ранее те же ученые получили и внепривили в клиническую практику ацидотимидин, применяемый как средство против СПИДа [15-18].

Основой противовирусной терапии является воздействие на вирус или его составляющие компоненты на той или иной стадии репродукции. Весь процесс репродукции вирусов может быть условно разделен на три фазы [19]. Первая фаза охватывает события, которые ведут к адсорбции и проникновению вируса в клетку, освобождению его внутренних структурных компонентов и молификации его таким образом, что он способен вызвать инфекцию. Вторая фаза репродукции связана со сложными процессами, в течение которых происходит экспрессия вирусного генома. Заключительной стадией репродукции является выход вирусного потомства из клетки путем почкования или за счет лизиса, причем в последнем случае клетка погибает [20]. Имеющийся на сегодняшний день арсенал противовирусных средств способен оказывать воздействие на любой из этапов репродукции вируса.

2 Объекты и методы исследования

Для изучения наличия противовирусной активности образцов были получены от зав. лабораторией синтеза биологически активных веществ д.х.н., проф. О.А. Нуркенова (Институт органического синтеза и углекислотной химии РК, г. Караганда). Список веществ для противовирусного исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 - Список веществ для противовирусного исследования

№	Внутренний шифр	Предполагаемая структурная формула	Вес, г	Растворимость
1	TMA-2	 Elemental Analysis: C, 72.5%; H, 6.0%; N, 12.0%; S, 9.23 N-(1H-imidazol-2-yl)carbazole-1-карботиоамид	1 гр.	Этанол

- Тамифлю® (Hoffmann-La Roche, Швейцария, (3R,4R, 5S)-4-ацетиламино-5-амино-3-(1-этилпропокси)-1-никлотексен-1-карбоновой кислоты этиловый эфир, фосфат) [3, 4].

Методы

Изучение токсичности препарата проводили в 3-х вариантах:

Токсичность соединений изучали при обработке 2% эритроцитов петуха, а также на первичной культуре фибробластов куриного эмбриона и на 10-дневных развивающихся куриных эмбрионах. Препарат разводили в минимальном объеме DMSO, после растворения препарата готовили серию 2-х кратных разведений в фосфатном буфере, pH 7.2.

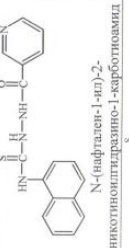
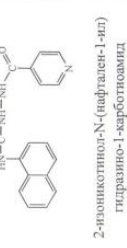
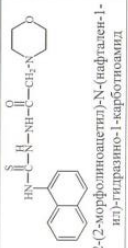
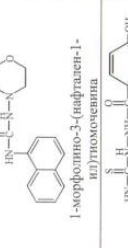
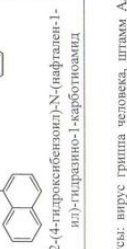
Получение исследуемых доз препарата начинали с изучения предела растворимости растительного препарата. Показано, что максимальная доза препарата, растворимого в спирте или DMSO, составляла 100 мг/мл, поэтому для дальнейшего исследования использовали дозы, не превышающие эти значения. Серийные разведения препарата (10% сток раствор в спирте) разводили в буфере pH 7.2.

Первичное определение токсической (темолитической) дозы препарата проводили с использованием 2% эритроцитов петуха. Для этого исследуемый образец смешивали в соотношении 1:5 с 2% раствором эритроцитов петуха. Через 120 минут инкубации при 37°C, добавляли равный объем холодного физиологического раствора, центрифугировали 5 мин при 13000 об/мин. Оптическую плотность наводочной жидкости измеряли на спектрофотометре M200 (Тесла, Швейцария) при 412 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК₅₀), при которой происходит 50% лизис эритроцитов. Исходя из значения ТК₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Влияние исследуемого образца в разных дозах, на жизнеспособность клеток (первичная культура фибробластов куриных эмбрионов, 10⁴ клеток/луночка), определяли методом детекции дегидрогеназной активности (МТТ-тест – 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолий бромид).

МТТ-тест основан на способности дегидрогеназ живых клеток восстанавливать неокрашенные формы 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтетразола (МТТ-реагента) до голубого кристаллического фармезана, растворимого в диметилсульфоксиде.

Раствор МТТ (SigmaChem, США) готовили на физиологическом растворе в концентрации 0,5 мг/мл. Раствор МТТ вносили в предварительно отмытые от среды луночки с клетками в объеме 0,1 мл. После 1 часа контакта МТТ с клетками, луночки промывали и заливали 0,1 мл DMSO, после чего оптическую плотность в луночках измеряли

2	НСП-2С		1 гр.	Этанол при нагревании, DMSO
3	NMS-12		1 гр.	Этанол при нагревании, DMSO
4	NS-17		1 гр.	Этанол при нагревании, DMSO
5	NS-19		1 гр.	Этанол при нагревании, DMSO
6	NS-20		1 гр.	Этанол при нагревании, DMSO

Ортомиксовирусы: вирус гриппа человека, штамм А/Алматы/8/98 (H2N2); вирус гриппа человека (пандемический вариант, устойчивый к Тамифлю) А/Владивосток/2/09 (H1N1). Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов при 37°C.

В качестве коммерческих лекарственных препаратов сравнения были использованы:

- Римантадин® («Оланфарм», Латвия, альфа-метилтрицикло [3.3.1.1^{1,7}] декан-1-метанамин (в виде гидрохлорида), CAS 13392-28-4).

на спектрофотометре M200 (Tecan, Швейцария) при длине волны 555 нм. На основании полученных данных рассчитывали токсическую дозу препарата (ТК₅₀), при которой происходит 50% деструкция клеток. Исходя из значения ТК₅₀, рассчитывали рабочие концентрации препарата.

Токсичность исследуемого образца в разных дозах в отношении 10-дневных куриных эмбрионов (эмбриотоксичность) определяли при инокуляции 0,2 мл исследуемого препарата в хорнион-аллантоевую полость куриных эмбрионов. Токсичность препарата выявляли по гибели куриных эмбрионов в течение 4 суток после инокуляции материалов.

Изучение вирулентизирующей активности следствий на вирусы гриппа (штаммы H1N1, H5N2) на модели куриных эмбрионов

Специфическую вирулентизирующую активность исследуемых препаратов определяли в соответствии с методическими рекомендациями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [5, 6]. Разные дозы препарата смешивали с равным объемом 100 ЭИД₅₀/мл вируса. Через 30 мин инкубации при 37°C смесь инокулировали в 10-дневные куриные эмбрионы. Вирусы выращивали в аллантоисной полости 10-дневных куриных эмбрионов в течение 24-48 часов (в зависимости от штамма вируса) при 37°C. Наличие вируса определяли в реакции гематоглотинации (РГА). Подавление репродукции вируса оценивали при сравнении результатов РГА в опытных и контрольных образцах. В качестве контроля использовали физиологический раствор, рН 7,2. По результатам опытов определяли среднеэффективную вирулентизирующую концентрацию исследуемого препарата (ЭК₅₀).

В качестве критерия специфического противовирусного действия соединений рассчитывали химико-терепентический индекс (показатель ХТИ), определяемый отношением среднетоксичной концентрации вещества (ТК₅₀) к среднеэффективной вирулентизирующей концентрации (ЭК₅₀).

Оценка способности исследуемых препаратов подавлять инфекционность вируса гриппа (на модели 2-х штаммов)

Препарат в разных дозах смешивали с равным объемом вируса гриппа с титром инфекционности не ниже 10⁷ ЭИД₅₀/0,2 мл. Смесь инкубировали в течение 30 мин при 37°C. Готовили ряд последовательных 10 кратных разведений, начиная с максимального разведения, заражали по 0,2 мл в 10-дневные куриные эмбрионы (не менее 4 куриных эмбрионов). Через 24-48 часов в протокол заносили данные о наличии вируса по

присутствию гематоглотинации в аллантоисной жидкости эмбриона. Определили кумулятивные данные (накопительные). При подсчете кумулятивных данных количества здоровых эмбрионов суммируют выходящую цифру с нижестоящей, начиная с маленькой. Считают, что если эмбрион не показывает присутствия вируса при введении большей дозы, то его не будет и при введении меньшей дозы. При подсчете кумулятивных данных количества павших эмбрионов суммировали нижестоящую цифру с вышестоящей. Считают, что если эмбрион заражен при введении меньшей дозы, то он заражен и при введении большей дозы. Определяли % эффективности заражения: кумулятивное количество зараженных * 100 / (кумулятивное количество зараженных + кумулятивное количество здоровых). Определяли коэффициент пропорциональности (КП):

10⁸ – высшая критическая доза (ВКД), 54%

10⁹ – низшая критическая доза (НКД), 29%

$$КП = \frac{(\% \text{ заражения ВКД} \cdot 50)}{(\% \text{ заражения НКД} \cdot \% \text{ заражения при НКД})} = \frac{(54 \cdot 50)}{(29 \cdot 50)} = 0,16$$

$$T = ВКД - КП = 10^8 - 0,16 = 10^{8,16} = ЭИД_{50}/0,2 \text{ см}^3.$$

8 – характеристика, показывает сколько значимым будет конечный результат (+1).

16 – магнуса. С помощью магнуса по таблице антилогарифмов находят число (1445) 1:144500000 ЭИД₅₀/0,2см³ или 1 ЭИД₅₀ = 1:144500000 в 0,2 см³.

Если титр инфекционности поддается больше, чем на 1 lg, то считается, что вещество способно подавить 99% вируса, находится в пробе.

Определение гематоглотинирующей активности. Гематоглотинирующую активность вирусов определяли по стандартной методике [21] с использованием 0,75% взвеси куриных эритроцитов. При определении влияния препарата на гематоглотинирующие свойства, препарат в разных дозах смешивали с вирусом и через 30 мин инкубации при 37°C определяли гематоглотинирующую активность стандартным методом.

Определение нейраминидазной активности проводили с помощью флюоресцентного набора в соответствии с рекомендациями производителя (AbCam, UK). Флюоресцентный субстрат нейраминидазы становится сильно флюоресцентный при расщеплении нейраминидазой. Сигнал легко считывается по флюоресценции при Ex:Em = ~320/~450 нм.

Молекулярный докин. Анализ осуществлялся с помощью предварительного протозирования взаимодействия вещества на молекулярном уровне или компьютерного моделирования. Подобное моделирование позволяет механически поместить лиганд в предположительный сайт связывания белка. При этом формируется стабильный комплекс

потенциальной эффективности и большей специфичности. Информация, полученная с помощью метода докинга, может быть использована для предположения энергии связи, свободной энергии и стабильности комплексов. Основная цель молекулярного докинга состоит в том, чтобы получить комплекс белок-лиганд с оптимизированной конформацией и с меньшей свободной энергией связывания.

Для практического применения молекулярного докинга использовался банк данных для поиска мишеней с наиболее высоким форматом PDB и методологии подготовки лиганда в виде файла PDB. Для этого доступны различные программы, в которых лиганд можно преобразовать в формат PDB. В нашем случае подготовка лиганда осуществлялась в программе PyMol <https://pymol.org/2/>. Перед непосредственным моделированием идет процесс подготовки мишеней и лиганда. Для этого установленная структура выбранного белка подверглась значительным изменениям и была преобразована в формат PDBQT в программе AutoDock Tools. После чего каждый лиганд также был преобразован в формат PDBQT. Само компьютерное моделирование проводилось на основе программы AutoDock Vina 1.1.2. <http://vina.scripps.edu/>, а также внешних инструментов, таких как AutoDock Tools (ADT) <http://imgtools.scripps.edu/downloads>.

В данной программе белок соединяется с одним из лигандов с образованием белково-лигандного комплекса. После внесения данных программа автоматически выстраивает сетку активного центра белка – Grid Box, после чего в командной строке прописывается алгоритм для определения активных сайтов лиганда. В результате, программа AutoDock Vina выявляет 9 активных позиций лиганда, причем наилучшая позиция представлена в области с наименьшей энергией связывания (BE) в ккал/моль. Сама визуализация белково-лигандного комплекса может производиться в различных программах. В наших исследованиях 2D визуализацию вирусных белков с лигандом осуществляли в программе LigPlot+. Данная программа позволяет лучше разглядеть связь белка с лигандом. Она определяет, с какими аминокислотами непосредственно образуются связи <https://www.ebi.ac.uk/thornton-srv/software/LigPlus/download2.html>.

Для анализа возможного ингибирования были выбраны модели белков гематоглотинина и нейраминидазы (рисунки 1, 2).

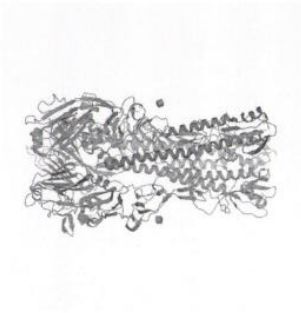


Рисунок 1 – Модель белка гематоглотинина (1RUY 1930 Swine H1 Hemagglutinin PDB DOI: 10.2210/pdb1RUY/pdb)

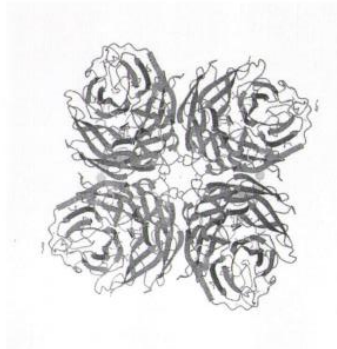


Рисунок 2 – Модель белка нейраминидазы (3BEO Neuraminidase of A/Brevig Mission/1918 H1N1 strain PDB DOI: 10.2210/pdb3BEO/pdb)

3 Результаты исследований Изучение токсичности образцов исследованных соединений

Оценка острой токсичности исследуемых препаратов в разных дозах проводилась на различных моделях *in vitro* (эритроциты, куриные эмбрионы, клетки макрофагов белых беспородных мышей).

Интервал диапазона доз был обусловлен, в первую очередь, интервалом допустимых значений количества препаратов, используемых в дальнейших исследованиях для скрининга на противовирусную активность.

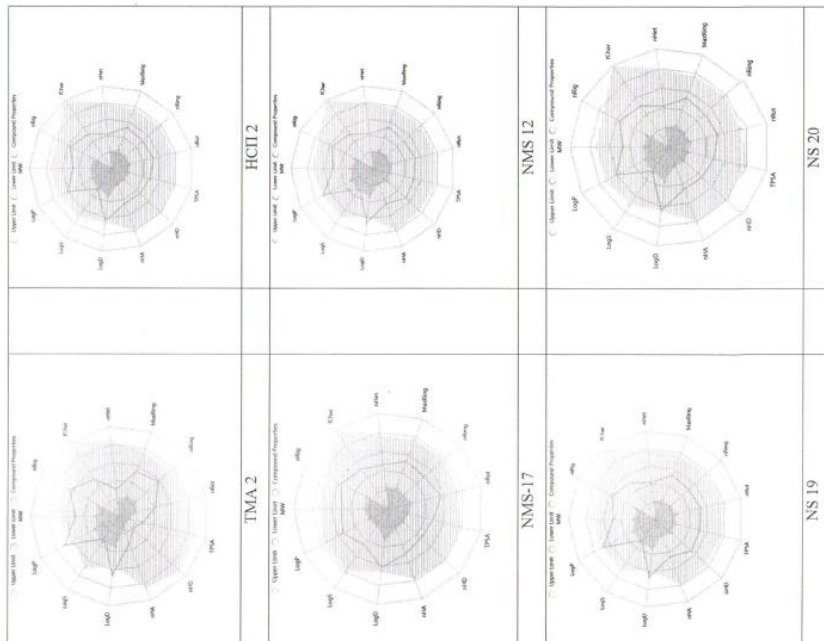
Анализ острой цитотоксичности препаратов "in vitro" проводился в интервале концентраций 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл), что было обусловлено дозами соединений терпенондной природы, обладающими антивирусными свойствами. Цитотоксичность препаратов определяли путем изучения действия различных доз соединений на жизнеспособность клеток, методом детекции легкого различной активности (МТТ-тест). Установлено, что в тестируемом диапазоне доз у всех исследованных препаратов не было достигнуто LD₅₀.

Анализ острой токсичности соединений на модели 10-дневных куриных эмбрионов проводили в интервале доз 0,003 – 0,4 мг/куриный эмбрион (0,06 – 8 мг/кг). Установлено, что в максимальной дозе (0,4 мг/куриный эмбрион) токсичность (LD₅₀) не проявлялась, поэтому дальнейшее изучение наличия антивирусной активности проводили в дозах от 0,4 мг/куриный эмбрион и менее.

Таким образом, при определении острой токсичности "in vitro", на модели 10-дневных куриных эмбрионов, у исследуемых соединений не выявлено токсических свойств в максимальной из тестируемых доз.

Дополнительно было проведено исследование токсичности с помощью программного обеспечения ADMET

Было показано, что исследуемые соединения укладываются в систему характеристик токсических свойств с различной степенью (рисунок 3 в Приложениях)



Примечание: На радарных диаграммах представлены свойства соединений в сравнении с оптимальными диапазонами, определенными по правилам «Drug-Like» и «Lead-Like». Отображены следующие параметры: молекулярная масса (MW), объем по Ван-дер-Ваальсу (Volume), плотность (Density = MW / Volume), число ацетторов водородных связей (nHA, сумма атомов O и N, оптимально: 0–12), число доноров водородных связей (nHD, сумма групп OH и NH, оптимально: 0–7), число вращающихся связей (nRot, оптимально: 0–1), амидные связи могут не учитываться из-за высокой энергетической барьера), число колец (nRing, оптимально: 0–6), размер наибольшего кольца (MaxRing, число атомов в самом крупном кольце, оптимально: 0–18).

число гетеротомов (nHe, все нуклеотидные атомы, включая водород, оптимально: 1–15), формальный заряд (fChar, оптимально: от -4 до 4), число жестких связей (nRig, оптимально: 0–30), гибкость (Flexibility = nRot / nRig), число стереоцентров (Stereo Centres, оптимально: ≤ 2), топологическая полярная поверхность (TPSA, оптимально: 0–140 Å² по правую Вебера). Показатели липофильности включают логарифм растворимости в воде (logS, трехмерный диапазон: от -4 до 0,5 log mol/L), коэффициент распределения между октанолом и водой (logP, оптимально: от -3 до 3 log mol/L) и logD при pH 7,4 (logD7.4, отражает баланс между гидрофильностью и липофильностью, оптимально: 1–3 log mol/L). Эти параметры играют ключевую роль в прогнозировании абсорбции, проницаемости мембран и фармакокинетического профиля на ранней стадии разработки лекарств.

Рисунок 3 – Фармакокинетические параметры и прогноз лекарственной полнотности

Изучение влияния исследуемых препаратов на гематоглининирующую активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на гематоглининирующую активность была использована максимально используемая доза - 1 мг/100 мкл.

Установлено, что ни один из исследуемых препаратов не влиял на гематоглининирующую активность вируса гриппа.

Изучение влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность

Для определения влияния исследуемых препаратов на нейраминидазную активность была использована максимально используемая доза или 1 мг/100 мкл. Установлено, что только TMA-2 и NS-20 способны полностью подавлять ферментативную активность вируса гриппа.

Изучение влияния исследуемых препаратов на инфекционную активность вируса гриппа.

Была исследована вирусцидная активность противовирусных препаратов, что является одним из основных подходов к определению эффективности действия препаратов, обладающих антивирусной активностью. Доза препаратов составляла 0,4 мг/куриный эмбрион. В качестве модельных вирусов были использованы штаммы вируса гриппа: A/Алматы/8/98 (H3N2); A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Установлено, что при исследуемой концентрации препараты не влияют на инфекционную активность вируса гриппа.

Сравнительное изучение вирусингибирующей активности

В наших исследованиях проведено изучение вирусингибирующей активности соединений, представленных Нуркеновым О.А.

Для определения вирусингибирующей активности были взяты штаммы вируса гриппа с различной антигенной формулой: A/Алматы/8/98 (H3N2); A/Владивосток/2/09 (H1N1).

Вирусингибирующая активность препаратов для определения химического терапевтического индекса (ХТИ) была исследована в концентрации от 0,0016% до 0,2%, что соответствовало дозам 0,003 – 0,4 мг на куриный эмбрион (0,06 – 8 мг/кг) (таблица 2).

Таблица 2 - Вирусингибирующая активность соединений по отношению к вирусам гриппа

Соединение	Химический терапевтический индекс препарата	
	A/Алматы/8/98 (H3N2)	A/Владивосток/2/09 (H1N1)
TMA-2	25	35
ИСП-2С	2	5
NMS-12	12	15
NMS-17	5	9
NS-19	9	7
NS-20	25	40
Тамифло		
Ремантадин	10,3	11

Установлено, что соединения NMS-12, NS-20 и TMA-2 обладают выраженными вирусингибирующими свойствами. При этом ХТИ указанных соединений сопоставимы с коммерческими препаратами.

Сравнительное изучение способности исследуемых соединений влиять на структуру белков вируса гриппа

С целью углубленного анализа молекулярных механизмов действия исследуемых соединений был проведен молекулярный докинг с двумя ключевыми белками вируса гриппа — гематоглининином и нейраминидазой. Эти белки играют решающую роль в проникновении вируса в клетку и последующем вирусном выходе, соответственно, что делает их перспективными мишенями для противовирусной терапии.

Моделирование взаимодействий проводилось с использованием *in silico* подхода, направленного на определение средства лигандов к активным центрам целевых белков. Результаты представлены в таблице 3.

Анализ взаимодействий исследуемых соединений с аминокислотными остатками активных центров нейраминидазы и гемагглютинаина вируса гриппа

№	Внутренний шифр	Neuraminidase	Hemagglutinin
1	ТМА-2		
2	НСП-2С		

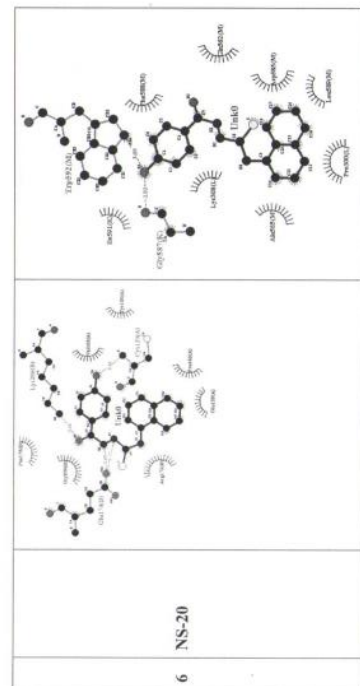


Рисунок 4 - Молекулярный докинг исследуемых соединений на модели белков гематглутинина и нейраминидазы

Анализ взаимодействия выявил, что все исследуемые соединения обладают способностью формировать устойчивые комплексы с активными участками нейраминидазы, так и гематглутинина. Среди них соединения NSI-2C, NMS-12, NS-19 и NS-20 продемонстрировали наибольшее количество контактирующих аминокислотных остатков и водородных связей. Особенно примечательны взаимодействия с остатками Glu128(A), Arg172(B), Tyr100(A) в нейраминидазе и Asp585(H), Glu562(I), Trp592(I) в гематглутинине, что свидетельствует о высокой комплементарности структуры лигандов к активным центрам белков.

Кроме того, в структуре некоторых соединений (например, NS-19 и NS-20) наблюдаются расширенные конъюгированные системы и потенциально ионные группы, способствующие дополнительной стабилизации комплекса за счёт π-π-стэкинга и электростатических взаимодействий.

Таким образом, полученные результаты докинга подтверждают перспективность выявленных соединений в качестве ингибиторов белков вируса гриппа, что оправдывает их дальнейшее исследование *in vitro* и *in vivo*.

ВЫВОДЫ

При выполнении целей и задач проекта:

Установлено, что в тестируемом диапазоне доз 0,03 – 1% (от 0,03мг до 1мг в 100мкл) у всех 6 исследованных соединений не было достигнуто ЛД₅₀.

Способность соединений TMA-2 и NS-20 подавлять репликацию вируса говорит о перспективности исследований данных препаратов в качестве противовирусных препаратов.

Показано, что при сравнительном исследовании соединений на биологические свойства вирусов и компьютерного предсказания их активности TMA-2 и NS-20 обладают высоким ХТИ и могут рассматриваться, как дополнительный источник для получения новых противогриппозных препаратов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Aiello TF, Garcia-Vidal C, Soriano A. Antiviral drugs against SARS-CoV-2. *Rev Esp Quimioter.* 2022 Oct;35 Suppl 3(Suppl 3):10-15. doi: 10.37201/req/s03.03.2022.
2. Chan KKP, Hui DSC. Antiviral therapies for influenza. *Curr Opin Infect Dis.* 2023 Apr 1;36(2):124-131. doi: 10.1097/QCO.0000000000000910.
3. Dai J, Tian S, Yang X, Liu Z. Synthesis methods of 1,2,3-/1,2,4-triazoles: A review. *Front Chem.* 2022 Sep 26;10:891484. doi: 10.3389/fchem.2022.891484.
4. De S, Aamma B, Sahu R, Parida S, Behera SK, Dan AK. Seeking heterocyclic scaffolds as antivirals against dengue virus. *Eur J Med Chem.* 2022 Oct 5;240:114576. doi: 10.1016/j.ejmech.2022.114576.
5. Dinodia M. Recent Advances in N-Heterocycles for COVID-19 Treatment - A Mini Review. *Med Chem.* 2023;19(8):717-729. doi: 10.2174/1573406419666230228115410.
6. Kaushik S, Paliwal SK, Iyer MB, Pail VM. Promising Schiff bases in antiviral drug design and discovery. *Med Chem Res.* 2023;32(6):1063-1076. doi: 10.1007/s00044-023-03068-0
7. Moskalič MY. Sulfonamides with Heterocyclic Periphery as Antiviral Agents. *Molecules.* 2022 Dec 21;28(1):51. doi: 10.3390/molecules28010051.
8. Nikitina PA, Zakharova AM, Serova OA, Bormotov NI, Mazurkov OY, Shishkina IN, Koldaeva TY, Basanova EI, Perevalov VP. Synthesis, Cytotoxicity and Antiviral Activity Against Vaccinia Virus of 2-(3-Commarinyl)-1-Hydroxyimidazoles. *Med Chem.* 2023;19(5):468-477. doi: 10.2174/1573406419666221125101053.
9. Sharma S, Utreja D. Synthesis and antiviral activity of diverse heterocyclic scaffolds. *Chem Biol Drug Des.* 2022 Dec;100(6):870-920. doi: 10.1111/cbdd.13953.

10. Siegrist EA, Sassine J. Antivirals With Activity Against Mpox: A Clinically Oriented Review. *Clin Infect Dis*. 2023 Jan 6;76(1):155-164. doi: 10.1093/cid/ciac622.
11. Tratat C, Petrou A, Fesatidou M, Haroun M, Athina G, Venugopala K, Sreeharsha N, Chemali J. 5-Membered Heterocyclic Compounds as Antiviral Agents. *Curr Top Med Chem*. 2023;23(7):520-538. doi: 10.2174/1568026623666230325153927
12. Tret'yakova EV, Ma X, Kazakova OB, Sitro AA, Peutkova GD, Klubukov AM, Dyatlov DS, Smirnova AA, Xu H, Xiao S. Synthesis and evaluation of diterpenic Mannich bases as antiviral agents against influenza A and SARS-CoV-2. *Phytochem Lett*. 2022 Oct;51:91-96. doi: 10.1016/j.phyto.2022.07.010.
13. Cho J, Shin Y, Yang JS, Kim JW, Kim KC, Lee JY. Evaluation of antiviral drugs against newly emerged SARS-CoV-2 Omicron subvariants. *Antiviral Res*. 2023 Jun;214:105609. doi: 10.1016/j.antiviral.2023.105609.
14. Liu M, Ren M, Zhang Y, Wan Z, Wang Y, Wu Z, Wang K, Fang W, Yang X. Antiviral Activity of Benzoheterocyclic Compounds from Soil-Derived *Streptomyces jiujiangensis*. *NBERC-24992. Molecules*. 2023 Jan 15;28(2):878. doi: 10.3390/molecules28020878.
15. Schalkwijk HH, Smeek R, Andrei G. Acyclovir resistance in herpes simplex viruses: Prevalence and therapeutic alternatives. *Biochem Pharmacol*. 2022 Dec;206:115322. doi: 10.1016/j.bcp.2022.115322.
16. Gylland N, Dubuisson J., Rouillé Y., Stron K. Hepatitis C Virus and Natural Compounds: A New Antiviral Approach? // *Viruses*. -2012.- 4.- P 2197-2217
17. Safran S. Antiviral agents. Basic and clinical pharmacology. In: *Katzung B.G., editor. McGraw-Hill, New York.* -2007. -P. 815
18. Тлувер А.М. Flu fighters // *Chem. Eng. News*. -2009. -V. 87. -P. 15-26.
19. Покровский В.И., Омищенко Г.Г., Черкаский Б.Л. Современные представления об инфекционной патологии и основные направления совершенствования стратегии ее профилактики // *Вестник РАМН*. -2000. -№1.- С.3-6.
20. Krug R.M., Aramini J.M. Emerging antiviral targets for influenza A virus // *Trends Pharmacol. Sci.* -2009. -V. 30. -P. 269-277
21. Spalatin J., Hanson R.P., Beard P.D. The haemagglutination-eltion pattern as a marker in characterizing Newcastle disease virus // *Avian Dis.*, 1970, V.14, P.542-549.

ҚОСЫМША В

(2.71)-(2.73) қосылыстарын гемореологиялық белсенділікке сынау актісі

УТВЕРЖДЕНО

И.о. генерального директора
ГОО «Национальный центр
биотехнологии»
к.б.н., профессор



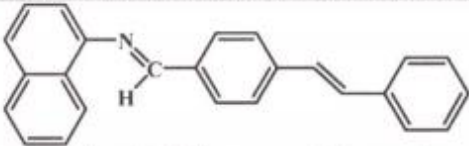
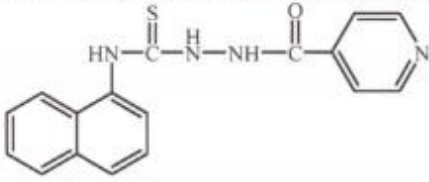
В.Б. Огай
2024 г.

АКТ

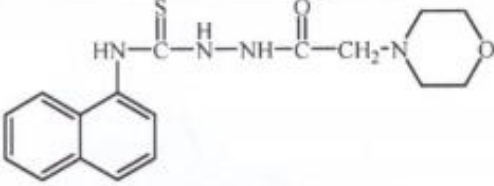
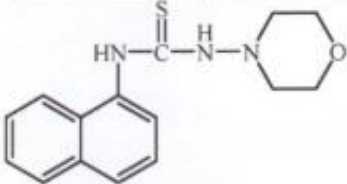
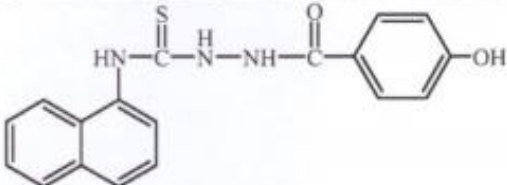
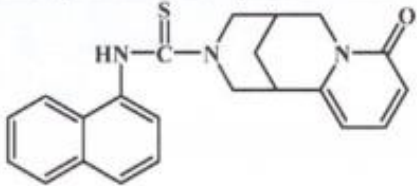
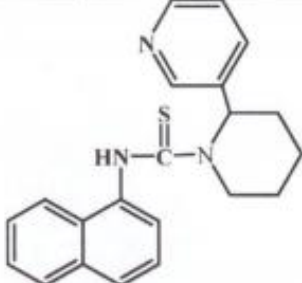
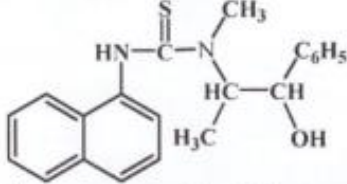
испытаний на гемореологическую активность

Объектом исследования служили 10 образцов веществ на наличие гемореологической активности

Маркировка (название) образцов:

№	Внутренний шифр	Предполагаемая структурная формула
1	NMS-1	 2-((нафтаден-1-илимино)метил)бензойная кислота
2	NMS-2	 N-(нафтаден-1-ил)-1-(4-стирил)фенил)метанимин
3	НСП-1	 N-(нафтаден-1-ил)-2-изоникотиноилгидразино-1-карботиоамид
4	НСП-2С	 N-(нафтаден-1-ил)-2-никотиноилгидразино-1-карботиоамид

Продолжение таблицы

5	NS-17	 <p>2-(2-морфолиноацетил)-N-(нафтаден-1-ил)- гидразино-1-карботиоамид</p>
6	NS-19	 <p>1-морфолино-3-(нафтаден-1-ил)тиомочевина</p>
7	NS-20	 <p>2-(4-гидроксibenзоил)-N-(нафтаден-1-ил)- гидразино-1-карботиоамид</p>
8	TMA - 1	 <p>N-(нафтаден-1-ил)цитизино-1-карботиоамид</p>
9	TMA-2	 <p>N-(нафтаден-1-ил)анабазино-1-карботиоамид</p>
10	TMA-3	 <p>1-(1-гидрокси-1-фенилпропан-2-ил)-1-метил-3-(нафтаден-1- ил)тиомочевина</p>

Задачи исследования:

Оценить гемореологическую активность представленных образцов *in vitro* на модели гипервязкости крови.

Материалы и методы

Гемореологическая активность исследована по методике Плотникова М.Б. и соавт. [Экспериментальная и клиническая фармакология, 1996, № 6, с. 57-58].

Исследование гемореологической активности

Для первичной оценки гемореологической активности исследуемых образцов использовали *in vitro* модель гипервязкости крови, основанную на инкубации проб крови при повышенной температуре. В ходе эксперимента кровь инкубировали в течение 60 минут при 43,0 °С, что приводило к увеличению вязкости за счет усиленной агрегации эритроцитов и снижения их деформируемости. Данный подход позволяет моделировать изменения гемореологических параметров, сопоставимые с патофизиологическими состояниями, и использовать его для отбора соединений с потенциальными гемореологическими свойствами [9]. Вязкость крови измеряли с использованием ротационного вискозиметра Brookfield DV2T при различных скоростях вращения шпинделя (40, 20, 12, 8, 6, 4, 2 с⁻¹). Кровь отбирали у самцов крыс породы *Wistar*, после чего определяли исходные показатели вязкости. Далее пробы инкубировали с тестируемыми веществами (конечная концентрация 10⁻⁴ г/мл) в среде ДМСО при 43,0°С в течение 60 минут, после чего повторно измеряли гемореологические параметры. В качестве контроля использовали пробы крови, содержащие эквивалентное количество растворителя ДМСО. Инкубация крови в данных условиях приводила к воспроизведению синдрома повышенной вязкости крови (СПВК), что подтверждает эффективность данной модели для оценки гемореологических свойств исследуемых соединений.

Результаты исследований

Результаты экспериментов показали, что инкубация крови при 43°С в течение 60 минут приводит к значительному увеличению её вязкости при различных скоростях вращения шпинделя (от 2с⁻¹ до 60с⁻¹), что свидетельствует о формировании состояния гипервязкости. Полученные данные подтверждают стабильность модели гипервязкости крови *in vitro* и её пригодность для оценки гемореологической активности веществ. В Приложении А и В (таблицах 1-10 и на рисунках 1-10) представлены

результаты скрининга 10 исследуемых субстанций, отражающие их влияние на вязкость крови и потенциал к коррекции гипервязкости.

Заключение

Исследование гемореологической активности 10 образцов в модели гипервязкости крови *in vitro* показало, что 4 (NMS-2, NS-17, NS-20, TMA-2) из них продемонстрировали способность снижать вязкость крови, тогда как остальные 6 образцов не проявили значимого эффекта. Контрольный препарат пентоксифиллин подтвердил стандартную гемореологическую активность, что подтверждает воспроизводимость модели. Полученные результаты позволяют выделить перспективные субстанции для дальнейшего изучения их воздействия на реологические свойства крови.

Исполнители:

Заведующий лабораторией
токсикологии и фармакологии,
PhD, ассоц. профессор



подпись, дата

Ахметкаримова Ж.С.

Научный сотрудник
лаборатории токсикологии и
фармакологии



подпись, дата

Жуликеева А.М.