

УДК 547.234

С.Д. ФАЗЫЛОВ¹, О.А. НУРКЕНОВ¹, Т.С. ЖИВОТОВА¹, М.Ж. ЖУРИНОВ²

(¹Институт органического катализа и углехимии РК, г. Караганда;

²Институт органического катализа и электрохимии им. Д.В. Сокольского, г. Алматы)

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРАЗИНА КАК СИНТОНОВ ПРИ ПОИСКЕ НОВЫХ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Аннотация

В статье рассмотрены основные направления поиска и методов синтеза противотуберкулезных препаратов на основе гидразидов карбоновых кислот. Представлены данные по синтезу некоторых представителей из разного класса производных гидразида N-морфолинилуксусной кислоты.

Ключевые слова: гидразид N-морфолинилуксусной кислоты, химическая модификация, биоактивность.

Кілт сөздер: N-морфолинилкүкірт қышқылының гидразиді, химиялық түрлендіру, биобелсенділік.

Key words: hydrazide N-morpholinylacetic acids, chemical modification, bioactivity.

Обзор современного состояния исследований модельного объекта. Анализ литературных источников [1-5] показывает, что по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) туберкулез остается одним из самых распространенных и опасных заболеваний. В настоящее время им инфицирован каждый третий житель земли, т.е. более 2 миллиардов человек. Ежегодно активной формой туберкулеза болеет 8 миллионов человек, 2 миллиона умирает. Более 90% заболеваний регистрируется в развивающихся странах. При этом в числе заболевших – 75% трудоспособного населения. Таким образом, профилактика и лечение туберкулеза является важной политической, экономической, социальной задачей любого государства. Обзор литературных данных по имеющимся противотуберкулезным средствам показывает, что большинство используемых в медицинской практике противотуберкулезных препаратов (ПТП) содержит в своей структуре гидразидный фрагмент. Эти соединения широко используются в различных отраслях науки, техники и медицины, хорошо изучены, имеется большое число

публикаций по их синтезу, свойствам и строению, изучаются они уже достаточно давно (около 100 лет), но перспективны для дальнейшего изучения и усовершенствования [6].

Разработки в области медицинского использования гидразидов карбоновых кислот. В течение последних 50 лет в мире проводятся исследования по поиску и синтезу новых противотуберкулезных препаратов на основе гидразидов карбоновых кислот. Особое место занимает ярко выраженное противотуберкулезное действие гидразида изоникотиновой кислоты («Изониазида») и его производных [1-5].

В монографии [6] рассмотрены перспективы и трудности лечения этого опасного заболевания, медикаментозная база, перспективы ее пополнения и оскудения вследствие потери препаратом эффективности.

Гидразин и его производные относятся к легкодоступным физиологически активным веществам широкого спектра действия, обладающим противомикробной, противотуберкулезной, противовирусной, противоопухолевой и другими видами активности при сравнительно низкой токсичности [2].

Структурные возможности молекулы гидразина характеризуются широкими возможностями. Каждая из аминогрупп в ее составе обладает нуклеофильными свойствами, таким образом, гидразин – динуклеофил, а следовательно, в зависимости от условий может вступать в реакции с одной или двумя электрофильными частицами. В качестве типичных (но не единственных) примеров нуклеофильных свойств гидразина служит его взаимодействие с производными карбоновых кислот (RCOX) и карбонильными соединениями [3-5].

Гидразиды карбоновых кислот – не единственные производные гидразина, нашедшие применение в медицине. Соли гидразина и неорганических кислот были открыты значительно раньше, но физиологическая активность неорганических солей гидразина была открыта лишь в начале 60-х г.г., открыв новую страницу в фармакологии гидразина и его производных. Некоторые из них до сих пор используются в медицинской практике, например, сульфат гидразина ("Сигразин"), известный своей высокой противораковой активностью и с успехом заменяющий значительно более дорогие соединения платины ($Pt(NH_3)_2Cl_2$ и др.).

Онкологические больные обычно испытывают сильное истощение, быструю потерю веса и аппетита. Эти явления вызываются нарушениями углеводного обмена. В результате раковые больные часто умирают не от опухолей, а от пневмонии, инфекции и других болезней, то есть последствий истощения, ослабляющих сопротивляемость организма. Выяснилось, что гидразин-сульфат является ингибитором фермента, отвечающего за синтез глюкозы из молочной кислоты, следовательно, гидразин-сульфат прекращает нарушения углеводного обмена раковых клеток. Состояние раковых больных при приеме гидразин-сульфата, как правило, улучшается. Более того, гидразин-сульфат обладает способностью задерживать рост и даже вызывать распад некоторых опухолей. В дополнение к этому гидразин-сульфат, как, впрочем, и многие другие производные гидразина, является ингибитором еще одного фермента – моноаминоксидазы, а это вызывает улучшение общего тонуса. Однако при длительном приеме в больших дозах гидразин-сульфат может оказывать обратное, то есть канцерогенное действие. Если

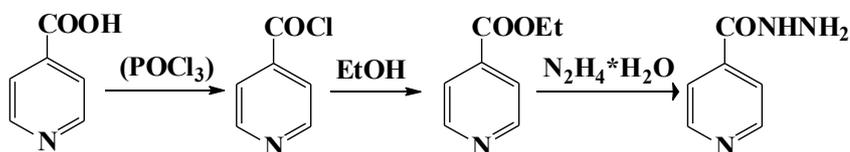
регулярно вводить мышам гидразин с пищей, он вызывает легочные аденомы и аденокарциномы. Внутрибрюшинные инъекции вызывают образование сарком или лейкемий. При ингаляциях развиваются лимфосаркомы и клеточные саркомы. Сообщалось о смертных случаях, вызванных раком, среди рабочих, многие годы имевших контакты с гидразином [5-7].

Гидразиды фосфорилированных карбоновых кислот и их производные в последнее время нашли также применение в медицинской практике в качестве психотропных веществ (ноотропов и антидепрессантов). В последнее время получены штаммы вирусов, генетически резистентные к гидразиду 2-фенилхинолин-4-карбоновой кислоты, или белвтазиду (вирус ЕСНО-6) и многим другим лекарственным препаратам [8].

Комбинированные препараты на основе ГИНКа и его производных. В настоящее время используется ряд комбинированных ПТП. Создание части из них обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения: начальную и фазу продолжения. Комбинированные ПТП представляют различные сочетания препаратов I ряда: рифампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных ПТП (римактацида, рукокс-4, рифинага) наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают опасение или недоверие к приему большого числа таблеток. При приеме комбинированных ПТП следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций [6].

Методы получения гидразида изоникотиновой кислоты. Промышленный метод синтеза «Изониазида», разработанный ВНИХФИ в 1951 году [9] и осуществляемый на ПО «Акрихин», включает 3 стадии:

- а) получение хлоргидрата хлорангидрида изоникотиновой кислоты;
- б) получение этилового эфира изоникотиновой кислоты;
- в) взаимодействие этилового эфира изоникотиновой кислоты с гидразин-гидратом и получение гидразида изоникотиновой кислоты.



Многостадийность метода, большие затраты реактивов, растворителей на единицу конечного продукта; образование требующих утилизации побочных продуктов, необходимость в регенерации растворителей являются основными его недостатками, бесспорно сказывающимися на его себестоимости. При этом выход конечного продукта составляет 63-68%.

Проиллюстрировать вышеперечисленные недостатки можно следующими примерами. Хлорангидрид изоникотиновой кислоты получается взаимодействием изоникотиновой кислоты с едкими, токсичными веществами, такими как: хлористый сульфурил, хлористый тионил, хлороокись фосфора, хлорид фосфора (III), хлорид фосфора (V). В процессе синтеза образуются вещества (например, хлороводород), которые недопустимо выбрасывать в окружающую среду. Их необходимо улавливать и утилизировать. Необходимо заметить, что получение перечисленных хлорирующих агентов является весьма трудоемким процессом.

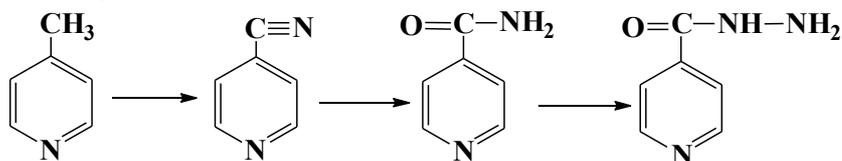
Синтез этилового эфира изоникотиновой кислоты также является весьма капризным процессом. Реакцию проводят в большом избытке абсолютного этанола (следовательно, необходима стадия его абсолютизации). Также необходимо связывать выделяющийся хлороводород, следовательно, нужно кислотоустойчивое аппаратное оформление процесса.

В Институте химических наук им. А.Б. Бектурова (г. Алматы) разработан каталитический метод получения изониазида из нитрила изоникотиновой кислоты. Данный метод состоит из 3-х стадий [5]:

а) синтез 4-цианпиридина (нитрил изоникотиновой кислоты) аммонолизом из 4-метилпиридина;

б) нитрил изоникотиновой кислоты подвергают водно-щелочному гидролизу и получают амид изоникотиновой кислоты;

в) из амида изоникотиновой кислоты действием гидразин-гидрата получают гидразид изоникотиновой кислоты.



К недостаткам данного метода получения изониазида относятся:

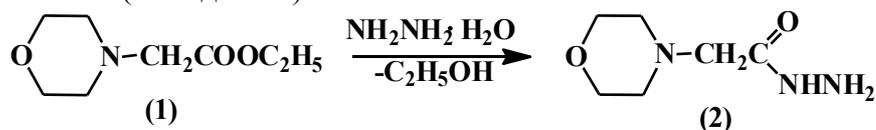
- процесс осуществляют при высокой температуре 340-380⁰С и с применением в качестве катализаторов оксидов дорогостоящих и токсичных металлов;
- высокая стоимость и сложность аппаратного оформления процесса;
- высокая энергоёмкость и количество затрачиваемого времени.

В Институте органического синтеза и углехимии РК (ИОСУ РК) (г. Караганда) предложен перспективный метод получения гидразида изоникотиновой кислоты гидразинолизом изоникотиновой кислоты в одну стадию. Осуществление этого процесса в условиях микроволновой обработки позволит значительно снизить себестоимость производства ГИНКа [10], однако технологическое несовершенство данного метода пока не позволяет получить целевой продукт с высоким выходом. Применение энергии микроволн взамен используемых в настоящее время большинстве промышленных установок теплоносителей позволило бы значительно упростить технологические схемы производства, исключив все процессы и аппараты, связанные с подготовкой теплоносителя, а также вредные выбросы в атмосферу.

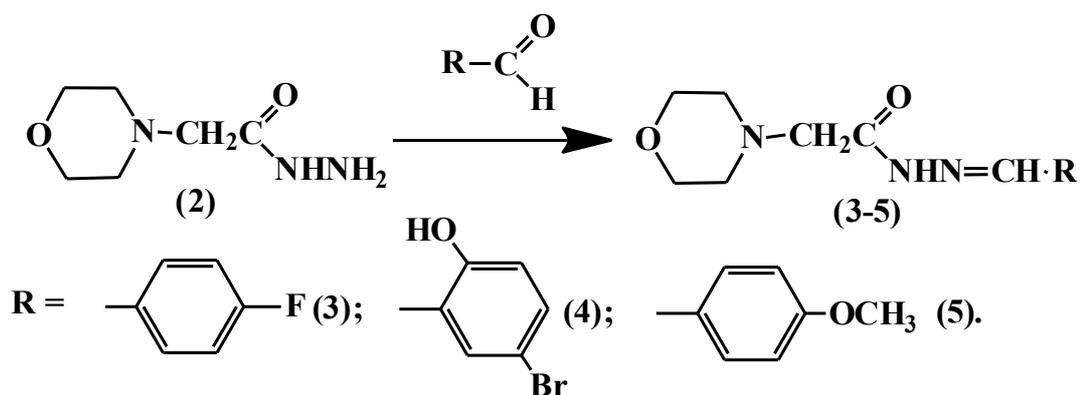
Гидразид N-морфолинилуксусной кислоты – синтон для получения новых антибактериальных веществ.

Перспективными модельными соединениями в поиске новых антибактериальных веществ являются легкодоступные производные N-морфолинилуксусной кислоты. В

ИОСУ РК проводятся целенаправленные исследования по поиску новых антибактериальных соединений на основе гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) [11]. Синтез (2) осуществляют гидразиолизом этилового эфира N-морфолинилуксусной кислоты (1) в этаноле (выход 85 %).

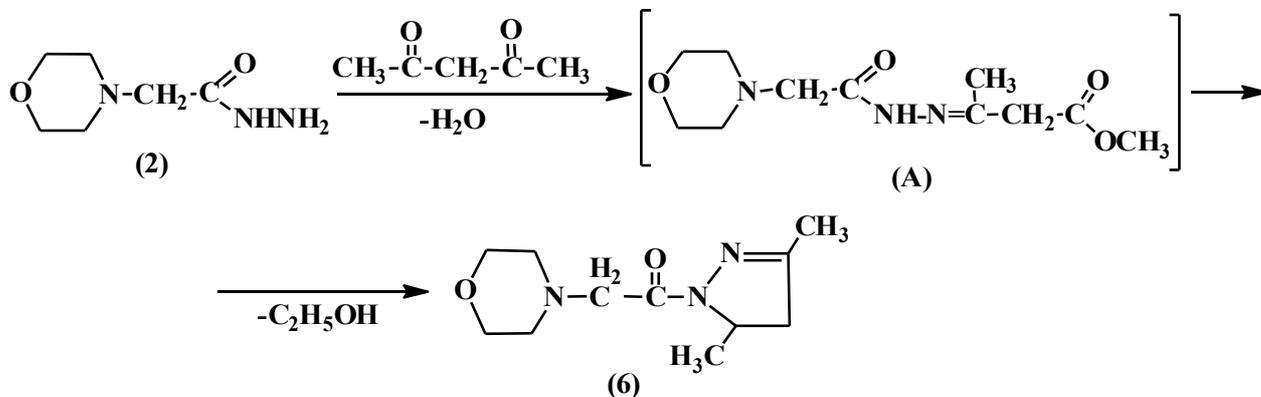


Конденсацией гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) с альдегидами (*n*-фторбензальдегид, 5-бромсалициловый альдегид, анисовый альдегид) нами синтезированы и охарактеризованы новые N-арилиденгидразоны N-морфолинилуксусной кислоты (3-5).



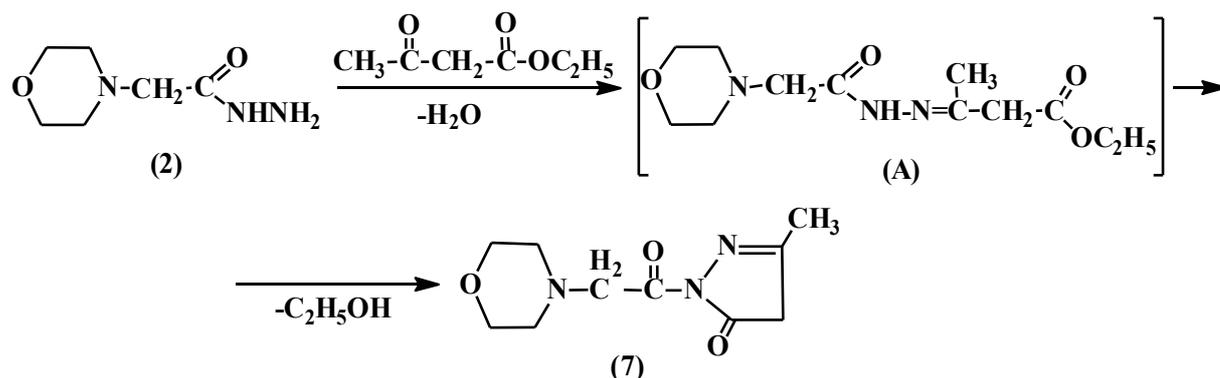
Синтезированные N-арилиденгидразоны N-морфолинилуксусной кислоты (3-5) представляют собой мелкокристаллические вещества молочного цвета, растворимые в органических растворителях.

Представляет интерес модификация гидразида N-морфолилуксусной кислоты с дикарбонильными веществами – ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром. С целью получения пиразольных производных была проведена конденсация гидразида N-морфолилуксусной кислоты (2) с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром [12]. Реакцию проводили в спиртовой среде при эквимольных соотношениях реагентов по схеме:



Выход 1-(3,5-диметил-1-пиразол-1-ил)-2-морфолиноэтанона (6) составил 64%. При нагревании в 2-пропанолу гидразида N-морфолилуксусной кислоты (2) с ацетоуксусным

эфиром, образующийся на первой стадии гидразон ацетоуксусного эфира, распадается с образованием циклического соединения (7) по схеме:

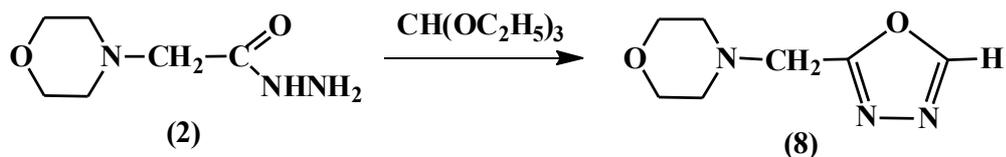


Синтезированное соединение (7) представляет собой кристаллы белого цвета, растворимые во многих полярных и неполярных органических растворителях.

В спектре ЯМР ^1H 3-метил-1-(2-морфолиноацетил)-1H-пиразол-5-она (7) сигналы метиленовых протонов морфолинового фрагмента прописываются в виде двух триплетов в области с центром 2,47 м.д. и 3,59 м.д. с КССВ $J_1 = 4,79$ Гц, $J_2 = 4,62$ Гц. Метиленовые протоны NCH_2 -фрагмента проявляются в области 3,00 м.д. в виде узкого синглета. В области 2,09 м.д. присутствует интенсивный узкий синглет метильного протона пиразольного кольца. Синглет в области 9,06 м.д. принадлежит метиленовым протонам $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-C(O)}$ -фрагмента. Соотношение интегральных интенсивностей отвечает структуре (7).

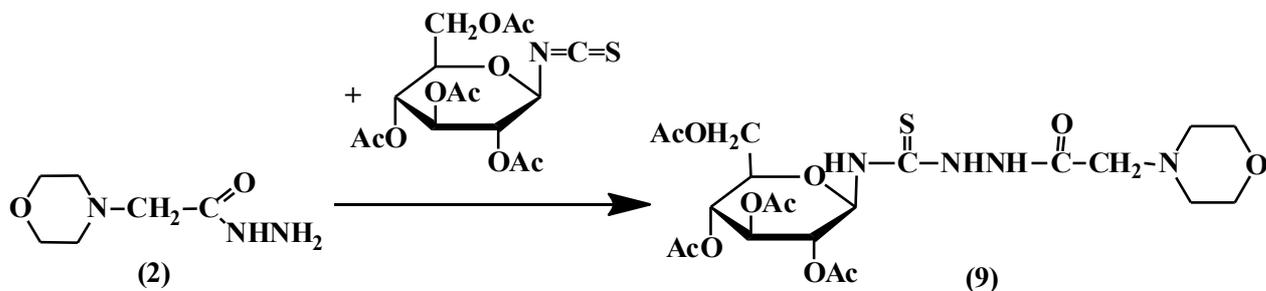
Синтезированные соединения (6, 7) прошли первичные скрининговые исследования на фагоцитозстимулирующую и цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach). Исследования показали, что соединение 1-(3,5-диметил-1H-пиразол-1ил)-2-морфолиноэтанон (6) обладает фагоцитозстимулирующим действием в отношении как количественного, так и качественного показателей фагоцитоза нейтрофилов крови, а также проявляет выраженную цитотоксическую активность в отношении личинок морских рачков *Artemia salina* (Leach).

Проведена конденсация гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) с ортомуравьиным эфиром. Ортомуравьиный эфир широко применяется при синтезе 1,3,4-оксадиазолов из гидразидов карбоновых кислот [6, 7, 9]. Реакцию конденсации с ортомуравьиным эфиром проводили при кипячении гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) в течении 8-10 часов [13].



Многие лекарственные препараты проявляют высокую токсичность и оказывают ряд побочных действий, что препятствует широкому использованию их в медицинской практике. Введение углеводных остатков в структуру гидразида приводит к резкому снижению их токсичности, что позволяет рекомендовать метод гликозилирования физиологически активного соединения как один из возможных путей получения

малотоксичных биологически активных веществ. С целью получения углеводовсодержащих производных гидразида, была проведена реакция взаимодействия гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) с 1-дезоксид-2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозилизотиоцианатом [14]. Установлено, что гликозилизотиоцианат легко реагирует с гидразидом N-морфолинилуксусной кислоты (2) с образованием морфолино-N-(2,3,4,6-тетра-O-ацетил-β-D-глюкопиранозил)тиокарбамида (9) (80%):

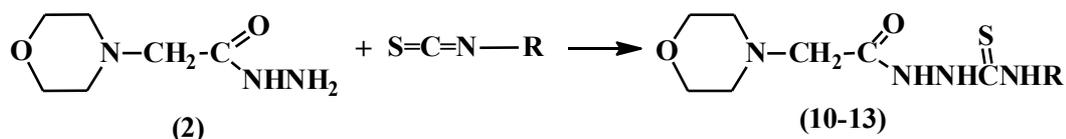


Синтезированное соединение (9) представляет собой кристаллический порошок белого цвета, растворимый во многих полярных и неполярных органических растворителях.

Состав и строение полученного соединения (9) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Присоединение гидразидов к изотиоцианатам является одним из удобных методов синтеза тиосемикарбазидов. Производные тиосемикарбазидов обладают широким диапазоном биологического действия: противосудорожным, глипогликемическим, противовоспалительным и антибактериальным.

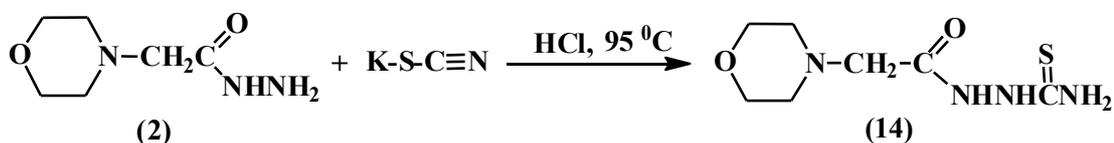
Нами изучена реакция конденсации аллил-, фенил-, бензоил-, 4-бром-бензоилизотиоцианатов с гидразидом N-морфолинилуксусной кислоты (2) в спиртовой среде при эквимольных соотношениях реагентов [15]. Синтез новых тиосемикарбазидов (10-13) осуществлен в условиях *one pot* по следующей схеме:



R = CH₂=CH-CH₂- (10); C₆H₅- (11); C₆H₅C(O)- (12); 4-Br-C₆H₄C(O)- (13).

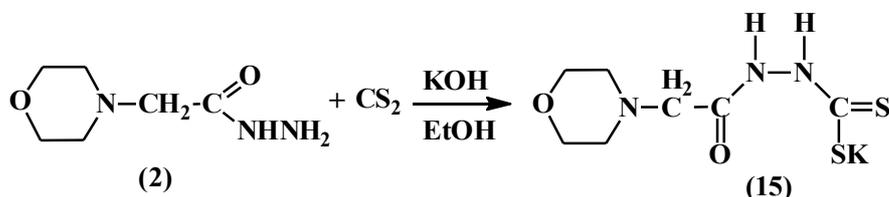
Выходы соответствующих тиосемикарбазидов (10-13) составляют 59-95%. Состав, строение, индивидуальность синтезированных соединений (10-13) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ¹H-спектроскопии.

Взаимодействие гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) с роданидом калия приводит к синтезу монозамещенного тиосемикарбазидного производного (14) по схеме:

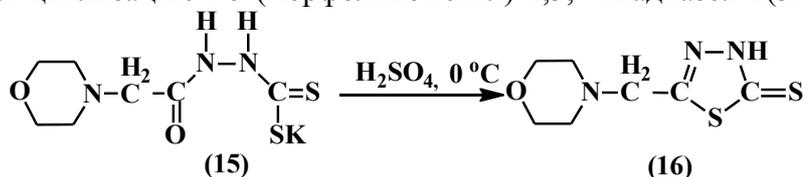


Реакцию проводили в кислой среде (разб. раствор HCl) при 95 °С в течение 4-х часов. Продукт реакции (14) получен с выходом 57%.

Нами было изучено превращение гидразида N-морфолинилуксусной кислоты (2) в производное 1,3,4-тиадиазола при взаимодействии (2) с сероуглеродом в щелочной среде.

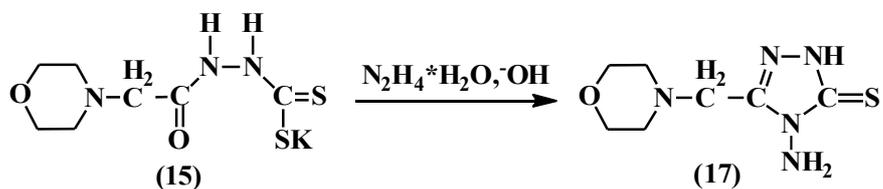


Образующаяся на первой стадии калиевая соль гидразинодитиоморфолинилуксусной кислоты (15) под действием конц. серной кислоты при пониженной температуре претерпевает циклизацию в 5-(морфолинометил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тион (16).



5-(Морфолинометил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тион (16) относится к гетероциклическим соединениям и, кроме того, способен к таутомерным тион-тиольным превращениям.

Такого рода соединения, как правило, в кристаллическом состоянии представляют собой тионы. При взаимодействии калиевой соли гидразинодитиоморфолинилуксусной кислоты (15) с гидразин-гидратом в присутствии гидроксида калия с последующим подкислением соляной кислотой до нейтральной среды (pH 7) получен 4-амино-5-(морфолинометил)-2H-1,2,4-тиазоло-3-тион (17).



Продукт реакции представляет собой хорошо кристаллизующееся вещество, с т.пл. 203-205°С, выход соединения составляет 60,7% [16].

При рентгеноструктурном исследовании соединения (10) установлено, что N-аллилтиосемикарбазид N-морфолинилуксусной кислоты (10) образует соответствующий моногидрат, общий вид которого представлен на рис. 1. Из полученных данных следует, что длины связей и валентные углы в соединений (10) близки к обычным. Морфолиновый цикл принимает конформацию почти идеального кресла ($\Delta C_5^3=0.9^\circ$ и $\Delta C_2^{4,5}=0.6^\circ$).

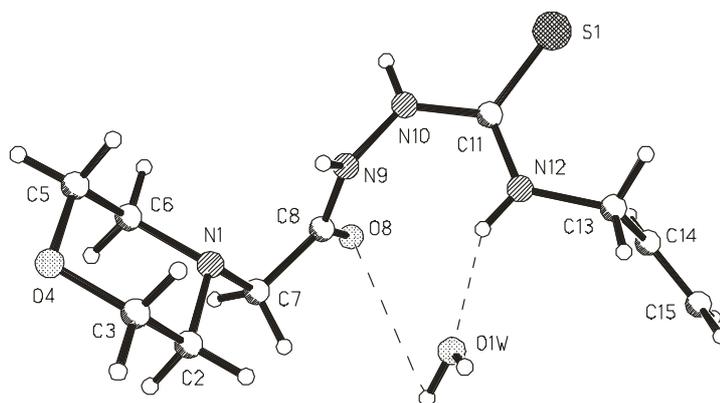


Рисунок – 1. Пространственное строение молекулы (10)

Проведено также рентгеноструктурное исследование 5-(морфолинометил)-1,3,4-тиадиазол-2(3H)-тиона (16), общий вид которого представлен на рис. 2.

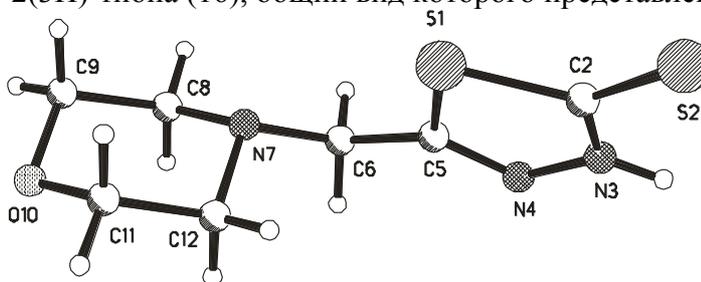
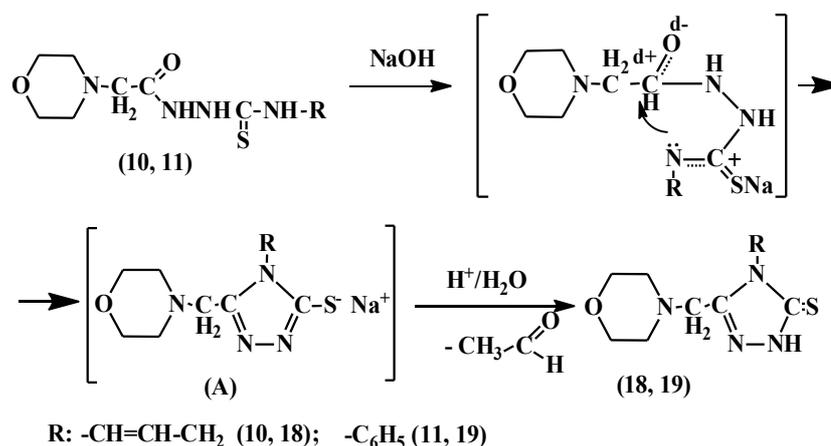


Рисунок – 2. Пространственное строение молекулы (16)

Первичные скрининговые исследования соединений (10, 12, 13, 16) на модели острой экссудативной реакции (перитонит) на белых беспородных крысах показали перспективность их углубленного изучения на противовоспалительную активность (препарат сравнения – «диклофенак натрия»).

С целью расширения поиска новых биологически активных веществ тиосемикарбазидные производные (10, 11) подвергли внутримолекулярной гетероциклизации. В водно-щелочной среде при нагревании реакционной среды (80-85⁰С) N-аллил(фенил)тиосемикарбазиды N-морфолинилуксусной кислоты (10, 11) переходят в тиолат и при дальнейшем их подкислении образуют 5-(морфолинометил)-4-аллил(фенил)-1,2,4-триазол-3-тионы (18, 19).



Синтезированные соединения (18, 19) представляют собой белые кристаллические вещества, растворимые во всех органических растворителях.

Состав и строение 5-(морфолинометил)-4-аллил(фенил)-1,2,4-триазол-3-тионов (18, 19) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии. Пространственное строение 5-(морфолинометил)-4-аллил-1,2,4-триазол-3-тиона (18) было установлено рентгеноструктурным исследованием, общий вид молекулы (18) представлен на рис. 3.

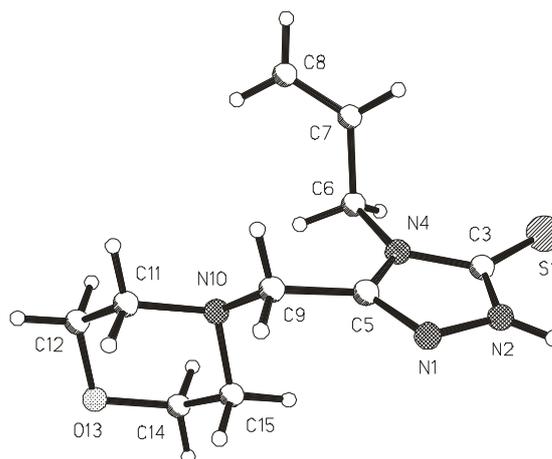
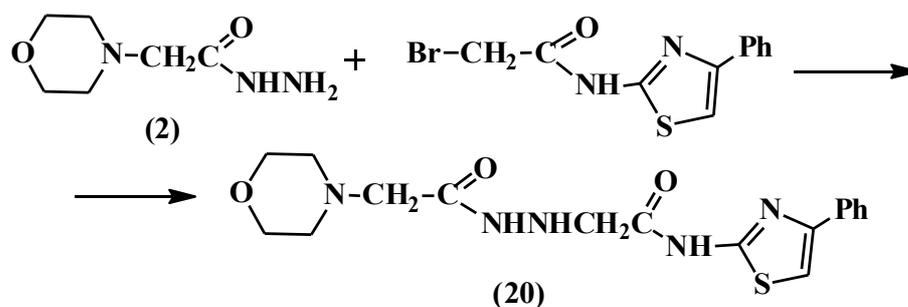


Рисунок – 3. Пространственное строение молекулы (18)

С целью выявления закономерностей взаимосвязи «структура-биоактивность» представляет интерес получение производных гидразида N-морфолинилуксусной кислоты с тиазольным циклом в структуре. Тиазольный цикл является одним из важных фармакофорных фрагментов многих антибактериальных препаратов [6]. Взаимодействием соответствующего гидразида с 2-бром-N-(4-фенилтиазол-2-ил)ацетамидом осуществлен синтез 2-(2-(2-морфолиноацетил)-гидразинил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил)-ацетида (20).



Синтезированное нами новое соединение – 2-(2-(2-морфолиноацетил)-гидразинил)-N-(4-фенилтиазол-2-ил) ацетамид (20), представляет собой мелкокристаллическое вещество белого цвета. Состав и строение синтезированного соединения (20) подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ЯМР ^1H -спектроскопии [15].

В спектре ЯМР ^1H соединения (20) все протоны соответствуют ожидаемым значениям химических сдвигов. В спектре сигналы метиленовых протонов морфолинового фрагмента прописываются в виде двух триплетов в области с центром 3,56 м.д. и 4,58 м.д. Амидные и тиаомидные N-H протоны также выписываются в области слабых полей в виде трех синглетов в области 12,1 м.д., 9,4 м.д. и 5,5 м.д. Метиленовые протоны $>\text{N}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})$ -фрагмента неэквивалентны и резонируют при 2,95 и 3,68 м.д. в виде двух дублетов. Протоны фенильного кольца тиазольного фрагмента проявляются в области 7,31-7,90 м.д. в виде уширенного триплета. Метинный протон тиазолидинового фрагмента прописывается в области 7,61 м.д. в виде синглета.

Таким образом, рассмотренный в настоящем обзоре материал показывает, что производные гидразина обладают широким спектром биологической активности, в особенности как антибактериальные и противомикробные средства. Функциональные возможности производных гидразина подчеркивают необходимость продолжения работ в этом направлении, что в итоге может привести к выявлению новых противотуберкулезных препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 *O'Brien R.J., Nunn P.P.* The Need for New Drugs against Tuberculosis Obstacles, Opportunities, and Next Steps // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 163. P. 1055-1058.
- 2 *Anes E.* Selected lipids activate phagosome actin assembly and maturation resulting in killing of pathogenic mycobacteria // *Nature Cell Biology.* 2003. V. 5. P. 793-802.
- 3 *Комаров В.М., Цуркан А.А., Смирнов И.В.* и др. Синтез R-метансульфонатных производных изониазида // *Материалы III Российского национального конгресса «Человек и лекарство».* М. 1996. С. 28.

4 Шеморова И.В., Майзель Б.Б., Водный И.В. Синтез новых производных пиразолона и производных никотиновой кислоты. Их влияние на активность цитохрома Р-450 // Хим.-фарм. журнал. 2000. Т. 34. № 10. С. 17-18.

5 Каюкова Л.А., Пралиев К.Д. Основные направления поиска новых противотуберкулезных средств // Хим.-фарм. журнал. 2000. № 1. С. 12-19.

6 Колла В.Э., Бердинский И.С. Фармакология и химия производных гидразина. Йошкар-Ола: Марийское книжное издательство, 1976. 260 с.

7 Зеленин К.Н. Гидразин. Военно-медицинская академия. Санкт-Петербург, 1998. 136 с.

8 Патент РФ по а.с. № 1593215 СССР. Штаммы вирусов, обладающие лекарственной устойчивостью к известным химиопрепаратам / Николаева С.Н., Бореко Е.И., Павлова Н.И. МКИ 55 0 С 12 № 7/00.

9 Рубцов М.В., Байчиков А.Г. Синтетические химико-фармацевтические препараты. М.: Медицина, 1971. С. 182.

10 Фазылов С.Д., Мулдахметов З.М., Болдашевский А.В. Реакции органического синтеза в условиях микроволнового облучения (монография). Караганда-Павлодар, 2010. 220 с.

11 Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Смакова Л.А. Синтез и химические превращения гидразида N-морфолинилуксусной кислоты // Материалы 2-ой Межд. Казахстанско-Российской конф. по химии и хим. технологии. Караганда, 2012. Т. 1. С. 448-450.

12 Ахметкаримова Ж.С., Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Фазылов С.Д. Методы получения новых 1,3,4-оксадиазолов на основе гидразида N-морфолинилуксусной кислоты // Материалы V Межд. науч. конф. «Инновационное развитие и востребованность науки в современном Казахстане». Алматы, 2011. Ч. 3. С. 131-134.

13 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Сатпаева Ж.Б. О взаимодействии гидразидов N-аминоуксусной кислоты с ортомуравиным эфиром // Вестник КазНУ им. аль-Фараби. Сер. хим. 2012. № 1. С. 324-327.

14 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Ахметкаримова Ж.С., Мулдахметов Ж.Х. Синтез и строение новых N-аминогликозидов // Химический журнал Казахстана. Спецвыпуск. 2012. № 38. С. 131-136.

15 Сатпаева Ж.Б., Нуркенов О.А., Кулаков И.В., Фазылов С.Д., Турдыбеков К.М. Синтез и пространственное строение аллилтиосемикарбазида морфолинилуксусной кислоты и 5-(морфолинометил)-1,3-тиадиазол-2(3H)-тиона // Материалы 2-ой Межд. Казахстанско-Российской конф. по химии и хим. технологии. Караганда, 2012. Т. 1. С. 451-454.

16 Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Сатпаева Ж.Б. Синтез и внутримолекулярная гетероциклизация 5-(морфолинометил)-4-фенил-1,2,4-триазол-3-тиона // Химический журнал Казахстана. Спецвыпуск. 2012. № 38. С. 149-151.

REFERENCES

- 1 O'Brien R.J., Nunn P.P. *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*, **2001**, *163*, 1055-1058.
- 2 Anes E. *Nature Cell Biology*, **2003**, *5*, 793-802.
- 3 Komarov V.M., Tsurkan A.A., Smirnov I.V. etc. Materials III of the Russian national congress «Person and medicine», M., **1996**, 28 (in Russ.).
- 4 Shemorova I.V., Mayzel B.B., Vodny I.V. *Chemical - pharm. Journal*, **2000**, *10*, 17-18 (in Russ.).
- 5 Kayukova L.A., Praliyev K.D. *Chemical - pharm. Journal*, **2000**, *1*, 12-19 (in Russ.).
- 6 Kolla V.E., Berdinsky I.S. Pharmacology and chemistry of derivatives of a hydrazine. Ioshkar-Ola: Mari book publishing house, **1976**, 260 (in Russ.).
- 7 Zelenin K.N. Gidrazin. Voенно-medicinskaja akademija. Sankt-Peterburg, **1998**, 136 (in Russ.).
- 8 Patent RF po a.s. № 1593215 SSSR. Shtammy virusov, obladajushhie lekarstvennoj ustojchivost'ju k izvestnym himiopreparatam / Nikolaeva S.N., Boreko E.I., Pavlova N.I. MKI 55 0 C 12 № 7/00 (in Russ.).
- 9 Rubtsov M.V., Baychikov A.G. Synthetic chemical and pharmaceutical preparations. M: Medicine, **1971**, 182 (in Russ.).
- 10 Fazylov S.D., Muldahmetov Z.M., Boldashevskij A.V. Reakcii organicheskogo sinteza v uslovijah mikrovolnovogo oblucheniya (monografija). Karaganda-Pavlodar, **2010**, 220 (in Russ.).
- 11 Satpaeva Zh.B., Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Smakova L.A. Materialy 2-oj Mezhd. Kazahstansko-Rossijskoj konf. po himii i him. tehnologii. Karaganda, **2012**, *1*, 448-450 (in Russ.).
- 12 Ahmetkarimova Zh.S., Satpaeva Zh.B., Nurkenov O.A., Fazylov S.D. Materialy V Mezhd. nauch. konf. «Innovacionnoe razvitie i vostrebovannost' nauki v sovremennom Kazahstane». Almaty, **2011**, *3*, 131-134 (in Russ.).
- 13 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Kulakov I.V., Satpaeva Zh.B. *Vestnik KazNU im. al'-Farabi. Ser. him.*, **2012**, *1*, 324-327 (in Russ.).
- 14 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Ahmetkarimova Zh.S., Muldahmetov Zh.H. *Himicheskij zhurnal Kazahstana*, **2012**, *38*, 131-136 (in Russ.).

15 Satpaeva Zh.B., Nurkenov O.A., Kulakov I.V., Fazylov S.D., Turdybekov K.M. *Materialy 2-oj Mezhd. Kazahstansko-Rossijskoj konf. po himii i him. tehnologii. Karaganda*, **2012**, *1*, 451-454 (in Russ.).

16 Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Satpaeva Zh.B. *Himicheskij zhurnal Kazahstana*, **2012**, *38*, 149-151 (in Russ.).

Резюме

С.Д. Фазылов¹, О.А. Нуркенов¹, Т.С. Животова¹, М.Ж. Жұрынов²

(¹Қазақстан Республикасының органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды қ.;
«Д.В. Сокольский атындағы Органикалық катализ және электрохимия институты» АҚ, Алматы қ.)

ГИДРАЗИН ТУЫНДЫЛАРЫН ТУБЕРКУЛЕЗГЕ ҚАРСЫ ЖАҢА ПРЕПАРАТТАРДЫ ІЗДЕСТІРУДЕ СИНТОН РЕТІНДЕ ҚОЛДАНУ

Мақалада карбон қышқылдарының гидразидтері негізінде туберкулезге қарсы препараттарды іздестіру мен синтездеу әдістерінің негізгі бағыттары қарастырылған. N-морфолинилсірке қышқылы гидразидтерінің әр түрлі туындыларының синтезі туралы мәліметтер келтірілген.

Кілт сөздер: N-морфолинилкүкірт қышқылының гидразиді, химиялық түрлендіру, биобелсенділік.

Summary

S.D. Fazylov, O.A. Nurkenov, T.S. Zivotova, M.ZH. Zhurinov

(Institute of organic synthesis and coal chemistry of Kazakhstan Republic, Karaganda

(Institute for organic Catalysis and electrochemistry. D.v.Sokolsky», Almaty)

USE HYDRAZINE DERIVATIVES HOW SINTON WHEN SEARCHING

FOR NEW ANTITUBERCULAR DRUGS

The article describes the main areas of search and synthesis methods of antitubercular drugs based hydrazides of carboxylic acids. The data on the synthesis of some representatives of the different classes of derivatives of hydrazide N-morpholinylacetic acids.

Keywords: hydrazide N-morpholinylacetic acids, chemical modification, bioactivity.

Поступила 19.03.2013 г.