

SYNTHESIS OF QUATERNARY AMMONIUM SALTS ISONICOTINIC AND NICOTINIC HYDRAZONES ACIDS AND THEIR ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY

O. A. Nurkenov ^{1,2}, A. Zh. Mendibayeva ^{1,2}, S. D. Fazylov ^{1*}, T. M. Seilkhanov ³,
S. K. Kabieva ², E. M. Satbayeva ⁴, G. Zh. Karipova ¹, A. K. Syzdykov ^{1,2}

¹ Institute of Organic Synthesis and Coal Chemistry
of the Republic of Kazakhstan, Karaganda, Kazakhstan.

² Karaganda Industrial University, Kazakhstan, Temirtau, Kazakhstan.

³ Sh. Ualikhanov Kokshetau University, Kokshetau, Kazakhstan.

⁴ S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Kazakhstan.

*E-mail: iosu8990@mail.ru

Abstract: *Introduction.* Currently, the number of infections caused by strains of bacteria that are not sensitive to antibiotics and antiseptics is growing worldwide. A similar increase in bacterial resistance is observed for both nosocomial infections and community-acquired human-to-human infections. An important task for chemists and pharmacologists is the synthesis of new compounds and the establishment of a structure-bioactivity relationship. The purpose of this work is to study the effect of the structure of quaternary ammonium derivatives of hydrazones of isonicotinic and nicotinic acids on the manifestation of their anti-inflammatory properties. *Results and discussion.* The alkylation of nicotinic acid hydrazones produced their new quaternary ammonium salts (43.7-70.7%). The methodology for the synthesis of quaternary ammonium compounds of hydrazones included obtaining a variety of structures by introducing one or two fluorine and bromine-containing fragments into their structure. The structure of compounds was confirmed by ¹H, ¹³C NMR spectroscopy. *Conclusion.* New quaternary ammonium salts of nicotinic acid hydrazones have been obtained. The study of anti-inflammatory activity was carried out using the method of formalin paw edema in rats. The acute inflammatory reaction was reproduced by subplantar administration of 2% formalin solution. Compared with ibuprofen at a dosage of 100 mg/kg, these compounds were ineffective (p₂<0.05). According to the results of the analysis of possible pharmacological effects, it was also revealed that new compounds may have an effect on the regulation and production of ketone bodies, the enzymatic activity of transaminases. New alkylated hydrazones of isonicotinic and nicotinic acids may be of interest for studying their antituberculous and antiviral activities.

Keywords: quaternary ammonium salts, isonicotinic and nicotinic acid hydrazones, alkyl iodides, structure-bioactivity relationship, anti-inflammatory activity.

Citation: Nurkenov O.A., Mendibayeva A.Zh., Fazylov S.D., Seilkhanov T. M., Kabieva S.K., Satbayeva E.M., Karipova G.Zh., Syzdykov A.K. Synthesis of quaternary ammonium salts isonicotinic and nicotinic hydrazones acids and their anti-inflammatory activity. *Chem. J. Kaz.*, **2024**, 1(85), 154-166. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51580/2024-1.2710-1185.15>

<i>Nurkenov Oralgazy Aktayevich</i>	<i>Doctor of chemical sciences, e-mail: nurkenov_oral@mail.ru</i>
<i>Mendibayeva Anel Zhanatovna</i>	<i>Junior researcher, e-mail: anenyawa@mail.ru</i>
<i>Fazylov Serik Drahmetovich</i>	<i>Doctor of chemical sciences, chief scientific officer, e-mail: iosu8990@mail.ru</i>
<i>Seilkhanov Tulegen Muratovich</i>	<i>Candidate of chemical sciences, e-mail: tseilkhanov@mail.ru</i>
<i>Kabieva Saule Kazjanovna</i>	<i>Candidate of chemical sciences, e-mail: kabieva.s@mail.ru</i>
<i>Satbayeva Elmira Maratovna</i>	<i>Candidate of medical sciences, e.satbaeva@mail.ru</i>
<i>Karipova Gulzhanat Zhumazhanovna</i>	<i>researcher, e-mail: gulja_1708@mail.ru</i>
<i>Syzdykov Ardak Kanagatuly</i>	<i>Junior researcher, e-mail: ardak.syzdykov.96@inbox.ru</i>

СИНТЕЗ ЧЕТВЕРТИЧНЫХ АММОНИЕВЫХ СОЛЕЙ ГИДРАЗОНОВ ИЗОНИКОТИНОВОЙ И НИКОТИНОВОЙ КИСЛОТ И ИХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

О. А. Нуркенов^{1,2}, А. Ж. Мендибаева^{1,2}, С. Д. Фазылов^{1}, Т. М. Сейлханов³, С. К. Кабиева²,
Э. М. Сатбаева⁴, Г. Ж. Карипова¹, А. К. Сыздыков^{1,2}*

¹*Институт органического синтеза и углехимии Республики Казахстан, Караганда, Казахстан*

²*Карагандинский индустриальный университет, Темиртау, Казахстан*

³*Кокшетауский университет имени Ш. Уалиханова, Кокшетау, Казахстан*

⁴*Казахский национальный медицинский университет имени С.Д. Асфендиярова, Алматы, Казахстан*

*E-mail: iosu8990@mail.ru

Резюме. *Введение.* В настоящее время во всем мире растет число инфекций, вызываемых не чувствительными к антибиотикам и антисептикам штаммами бактерий. Подобный рост резистентности бактерии наблюдается как для внутрибольничных инфекций, так и для внебольничных случаев заражения от человека к человеку. Важной задачей химиков и фармакологов является синтез новых соединений и установления закономерностей взаимосвязи «структура-биоактивность». *Целью данной работы* является изучение влияния строения четвертичных аммониевых соединений потенциально биологически активных гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот на проявление ими противовоспалительных свойств. *Результаты и обсуждение.* В настоящей работе реакцией алкилирования гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот с алкилйодидами получены их новые четвертичные аммониевые соли с выходами 43.7-70.7%. Методология синтеза четвертичных аммониевых соединений гидразонов включала получение разнообразных структур, в которых осуществлялось варьирование целого ряда структурных параметров введением одного или двух фтор- и бром-содержащих фрагментов в их структуру. Строение новых соединений подтверждены методами ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, а также данными двумерных спектров COSY (¹H-¹H) и HMQC (¹H-¹³C). *Заключение.* Получены новые четвертичные аммониевые соли гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот. Исследование противовоспалительной активности проводилось по методу формалинового отека лапы на крысах. Острую воспалительную реакция была воспроизведена субплантарным (под подошвенный или плантарный апоневроз) введением 2% раствора формалина. В сравнении с ибупрофеном в дозировке 100 мг/кг данные соединения оказались неэффективными (p<0.05). По результатам анализа возможных фармакологических эффектов выявлено, что новые соединения могут обладать влиянием на регуляцию и продукцию кетоновых тел (HMGCS2 expression enhancer), ферментативную активность трансаминаз (Glutamine-phenylpyruvate transaminase inhibitor). Полученные данные позволяют сделать вывод о том, что алкилированные гидразоны изоникотиновой и никотиновой кислот могут представлять интерес для изучения их на противотуберкулезную и противовирусную виды активностей.

Ключевые слова: четвертичные аммониевые соли, гидразоны изоникотиновой и никотиновой кислот, алкилйодиды, взаимосвязь «структура-биоактивность», противовоспалительная активность.

<i>Нуркенов Оралгазы Актаевич</i>	<i>доктор химических наук</i>
<i>Мендибаева Анель Жанатовна</i>	<i>младший научный сотрудник</i>
<i>Фазылов Серик Драхметович</i>	<i>доктор химических наук, главный научный сотрудник</i>
<i>Тулеген Муратович</i>	<i>кандидат химических наук</i>
<i>Кабиева Сауле Казжановна</i>	<i>кандидат химических наук</i>
<i>Сатбаева Эльмира Маратовна</i>	<i>кандидат медицинских наук</i>
<i>Карипова Гульжанат Жумажановна</i>	<i>научный сотрудник</i>
<i>Сыздықов Ардак Канагатулы</i>	<i>младший научный сотрудник</i>

1. Введение

Профилактика и лечение инфекционных заболеваний является одной из важнейших задач современного здравоохранения. Несмотря на то, что четвертичные аммониевые соли используются в клинической практике более века [1,2], поиск новых фармакологически активных соединений, обладающих высокой противомикробной активностью в отношении резистентных штаммов микроорганизмов, продолжает оставаться важнейшей задачей медицинской химии. В последние годы во всем мире растет число инфекций, вызываемых не чувствительными к антибиотикам и антисептикам штаммами бактерий. Подобный рост резистентности бактерии наблюдается как для внутрибольничных инфекций, так и для внебольничных случаев заражения [3,4]. Между тем, отсутствие систематических исследований взаимосвязи структуры веществ и их биологической активности сдерживает целенаправленный синтез новых высокоэффективных соединений, обладающих как бактерицидными свойствами, так и низкой токсичностью по отношению к теплокровным организмам.

По данным официальной статистики ежегодно только в России регистрируется от 50 до 60 тысяч случаев внутрибольничных инфекций, однако, по расчетным данным, эта цифра в 40–50 раз выше [5-7]. Учитывая широкую распространенность и тяжесть последствий бактериальных инфекций, разработка безопасных высокоактивных препаратов с новыми механизмами антибактериального действия, эффективных в отношении, прежде всего, резистентных штаммов бактерий, является одной из важнейших задач медицинской химии [5-9]. В настоящее время водорастворимые четвертичные аммониевые соли (ЧАС) часто привлекают внимание многих учёных мира. К сожалению, в литературе мало подробных данных о механизмах биоцидной активности направленной против дрожжей и нитчатых грибов. Тем не менее, попытки представить информацию о методах синтеза новых поверхностно-активных веществ и их поверхностной активности продолжают.

2. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C снимали на спектрометре JNM-ECA 400 (399.78 и 100.53 МГц соответственно) с использованием растворителя ДМСО- d_6 . Контроль за ходом реакции и чистотой полученных соединений осуществляли методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol UV-254 в системах изопропиловый спирт-бензол-аммиак (10:5:2) (проявление парами йода).

Методики синтеза четвертичных аммониевых солей гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот 5-11 [10].

4-(2-(4-Фторбензилиден)гидразинкарбонил)-1-метилпиридин йодид (5). Смесь гидразона изоникотиновой кислоты (1 ммоль) и метилйодида (1,5 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 5 часов. Выпавший продукт реакции выделили и очистили перекристаллизацией из изопропилового спирта. Выход 62.7 %, желтоватый порошок, т. пл. 259-261°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 4.38 с (3H, $\text{H}^{9,9}$), 7.25-7.29 м (2H, $\text{H}^{15,17}$), 7.78-7.81 м (2H, $\text{H}^{14,18}$), 8.42-8.45 м (3H, $\text{H}^{1,5,12}$), 9.15-9.17 м (2H, $\text{H}^{2,4}$), 12.42 с (1H, H^9). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 48.85 (C^9). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{15,17} \rightarrow \text{H}^{14,18}$, $\text{H}^{1,5} \rightarrow \text{H}^{2,4}$. Спектр ЯМР НМҚС: $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^9$.

1-Этил-4-(2-(4-фторбензилиден)гидразинкарбонил)пиридин-1-ий йодид (6) получали аналогично соединению 5. Выход 43.7 %, светло-желтый порошок, т. пл. 224-226°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 1.52-1.56 м (3H, $\text{H}^{10,10,10}$), 4.55-4.69 м (2H, $\text{H}^{9,9}$), 7.26-7.31 м (2H, $\text{H}^{16,18}$), 7.79-7.81 м (2H, $\text{H}^{15,19}$), 8.46-8.47 м (2H, $\text{H}^{2,4}$), 9.29-9.30 м (2H, $\text{H}^{1,5}$), 8.45-8.47 м (1H, H^{13}), 12.42 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 16.82 (C^{10}), 57.24 (C^9), 116.63 ($\text{C}^{16,18}$), 127.61 ($\text{C}^{2,4}$), 130.38 ($\text{C}^{14,15,19}$), 146.06 ($\text{C}^{1,3,5}$), 147.76 (C^{13}), 150.01 (C^{17}), 165.29 (C^7). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{H}^9$, $\text{H}^{16,18} \rightarrow \text{H}^{15,19}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{H}^{1,5}$. Спектр ЯМР НМҚС: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^{10}$, $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^9$, $\text{H}^{16,18} \rightarrow \text{C}^{16,18}$, $\text{H}^{15,19} \rightarrow \text{C}^{15,19}$, $\text{H}^{13} \rightarrow \text{C}^{13}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{C}^{2,4}$, $\text{H}^{1,5} \rightarrow \text{C}^{1,5}$. Спектр ЯМР НМВС: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^9$; $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^{10}$; $\text{H}^{16,18} \rightarrow \text{C}^{15,19}$, C^7 ; $\text{H}^{13} \rightarrow \text{C}^{14}$, $\text{H}^{11} \rightarrow \text{C}^{1,5}$, C^7 .

4-(2-(4-Фторбензилиден)гидразинкарбонил)-1-пропилпиридин-1-ий йодид (7) получали аналогично соединению 5 (кипячение в течение 15 часов). Выход 68.2 %, светло-желтый порошок, т. пл. 183-185°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 0.83-0.87 м (3H, $\text{H}^{11,11,11}$), 1.89-1.98 м (2H, $\text{H}^{10,10}$), 4.62 д (2H, $\text{H}^{9,9}$, 3J 6.8), 7.25-7.29 м (2H, $\text{H}^{17,19}$), 7.78-7.81 м (2H, $\text{H}^{16,20}$), 8.43-8.48 м (3H, $\text{H}^{2,4,14}$), 9.29-30 м (2H, $\text{H}^{1,5}$, 3J 5.2), 12.41 с (1H, H^{12}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 10.90 (C^{11}), 24.67 (C^{10}), 159.38 (C^7). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{11} \rightarrow \text{H}^{10}$, $\text{H}^{10} \rightarrow \text{H}^9$, $\text{H}^{17,19} \rightarrow \text{H}^{16,20}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{H}^{1,5}$.

1-Этил-4-(2-(3-фторбензилиден)гидразинкарбонил)пиридин-1-ий йодид (8) получали аналогично соединению 5. Выход 55.4 %, светло-желтый порошок, т. пл. 258-259°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 1.51-1.52 м (3H, $\text{H}^{10,10,10}$), 4.65-4.71 м (2H, $\text{H}^{9,9}$), 7.16-7.44 м (2H, $\text{H}^{15,17}$), 7.47-7.59 м (2H, $\text{H}^{18,19}$), 8.45-8.47 м (3H, $\text{H}^{2,4,13}$), 9.29-9.30 м (2H, $\text{H}^{1,5}$), 12.49 с (1H, H^{11}).

Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 16.27 (C^{10}), 57.23 (C^9), 136.48 ($\text{C}^{2,4}$), 147.59 ($\text{C}^{1,5}$), 159.37 (C^7). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{H}^{2,4}$.

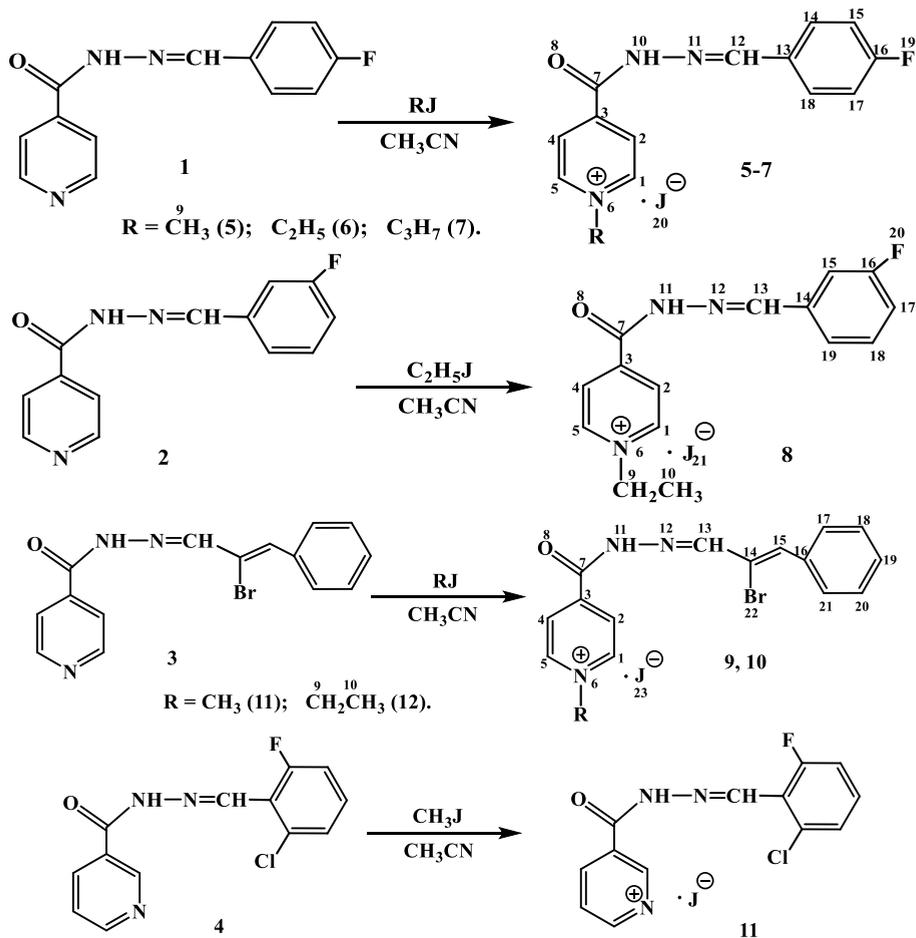
4-(2-((z)-2-Бром-3-фенилаллилиден)гидразинкарбонил)-1-метилпиридин-1-ий йодид (9) получали аналогично соединению 5. Выход 70.7 %, светло-желтый порошок, т. пл. 240-241°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 4.36 с (3H, $\text{H}^{9,9}$), 7.37-7.42 м (3H, $\text{H}^{17,19,12}$), 7.67-7.94 м (3H, $\text{H}^{16,20,14}$), 8.32-8.40 м (3H, $\text{H}^{2,4,12}$), 9.07-9.14 м (2H, $\text{H}^{1,5}$), 12.61 с (1H, H^{10}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 48.66 (C^9), 126.45 ($\text{C}^{2,4}$), 129.19 ($\text{C}^{17,19}$), 140.46 (C^{14}), 147.93 ($\text{C}^{1,5}$), 151.09 (C^{12}). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{17,19} \rightarrow \text{H}^{18,20}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{H}^{1,5}$. Спектр ЯМР НМҚС: $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^9$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{C}^{2,4}$, $\text{H}^{1,5} \rightarrow \text{C}^{1,5}$, $\text{H}^{17,19} \rightarrow \text{C}^{17,19}$, $\text{H}^{14} \rightarrow \text{C}^{14}$, $\text{H}^{12} \rightarrow \text{C}^{12}$, $\text{H}^2 \rightarrow \text{C}^2$, $\text{H}^{11} \rightarrow \text{C}^{11}$, $\text{H}^6 \rightarrow \text{C}^6$. Спектр ЯМР НМВС: $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^{1,5}$.

4-(2-((z)-2-бром-3-фенилаллилиден)гидразинкарбонил)-1-этилпиридин-1-ий йодид (10) получали аналогично соединению 5. Выход 53.4 %, светло-желтый порошок, т. пл. 225-227°C. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м.д., (J , Гц): 1.52-1.56 м (3H, $\text{H}^{10,10,10}$), 4.66-4.69 м (2H, $\text{H}^{9,9}$), 7.36-7.45 м (4H, $\text{H}^{18,19,20,13}$), 7.77-7.79 м (1H, H^{15}), 7.85-7.87 м (2H, $\text{H}^{17,21}$), 8.44-8.46 м (2H, $\text{H}^{2,4}$), 9.29-9.30 м (2H, $\text{H}^{1,5}$), 12.48 с (1H, H^{11}). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м.д.: 16.75 (C^{10}), 57.27 (C^9), 119.29 (C^{14}), 126.66 ($\text{C}^{2,4}$), 128.21 (C^{19}), 129.05 ($\text{C}^{18,20}$), 130.23 ($\text{C}^{17,21}$), 134.89 (C^{16}), 140.52 (C^{15}), 145.22 и 146.09 ($\text{C}^{1,5}$), 147.68 (C^3), 150.99 (C^{13}), 159.45 (C^7). Спектр ЯМР COSY: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{H}^9$, $\text{H}^{18,20} \rightarrow \text{H}^{17,21}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{H}^{1,5}$. Спектр ЯМР НМҚС: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^{10}$, $\text{H}^9 \rightarrow \text{C}^9$, $\text{H}^{18,19,20} \rightarrow \text{C}^{18,19,20}$, $\text{H}^{17,21} \rightarrow \text{C}^{17,21}$, $\text{H}^{13} \rightarrow \text{C}^{13}$, $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{C}^{2,4}$, $\text{H}^{1,5} \rightarrow \text{C}^{1,5}$, $\text{H}^{15} \rightarrow \text{C}^{15}$. Спектр ЯМР НМВС: $\text{H}^{10} \rightarrow \text{C}^9$; $\text{H}^{2,4} \rightarrow \text{C}^3$; $\text{H}^{1,5} \rightarrow \text{C}^{2,4}$, C^3 .

3-(2-(2-Хлор-6-фторбензилиден)гидразинкарбонил)-1-метилпиридин-1-ий йодид (11) получали взаимодействием гидразона никотиновой кислоты 4 с метилйодидом в среде сухого ацетонитрила при перемешивании и нагревании в течение 6 ч. Выход 77.1 %, бледно белый порошок, т. пл. 255-260°C.

3. Результаты и обсуждение.

Нами в течение ряда лет активно проводятся исследования по синтезу и изучению антибактериальных свойств среди новых производных изоникотиновой и никотиновой кислот [11-15]. В целях расширения арсенала биоактивных веществ и увеличения растворимости производных изоникотиновой и никотиновой кислот, осуществлен синтез их четвертичных аммониевых солей **5-11**. Методология синтеза ЧАС включала получение разнообразных структур, в которых осуществлялось варьирование целого ряда структурных параметров: введением одного или двух фтор- и бром-содержащих фрагментов в их структуре (рисунок 1). Синтетический подход включает использование традиционного метода путем алкилированием гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот **1-4** с алкилйодидом.



Синтезированные соединения **5-11** представляют собой кристаллические вещества, растворимые в воде и спирте. Структура соединений **5-11** была подтверждена методами ЯМР¹H-, ¹³C- и двумерной спектроскопии НМРС (¹H-¹³C), позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия протонов с атомами углерода гетероядерной природы. Так, в спектре ЯМР ¹H соединения **6** метильные протоны Н-10,10,10 N-этильного фрагмента регистрировались трехпротонным мультиплетом при 1.52-1.56 м.д. (рисунок 1). Метиленовые протоны Н-9,9 N-этильного фрагмента проявились двухпротонным мультиплетом при 4.66-4.69 м.д. Ароматические протоны фторфенильного цикла Н-16, Н-18 и Н-15, Н-19 проявились мультиплетами при 7.18-7.31 и 7.31-7.81 м.д. соответственно. Пиридиновые протоны Н-2, Н-4 и Н-1, Н-5 регистрировались мультиплетами при 8.11-8.47 и 9.19-9.30 м.д. соответственно. Непредельный протон Н-13 резонировал мультиплетом при 8.46-8.47 м.д. Гидразинный протон Н-11 резонировал мультиплетом при 12.42-12.43 м.д.

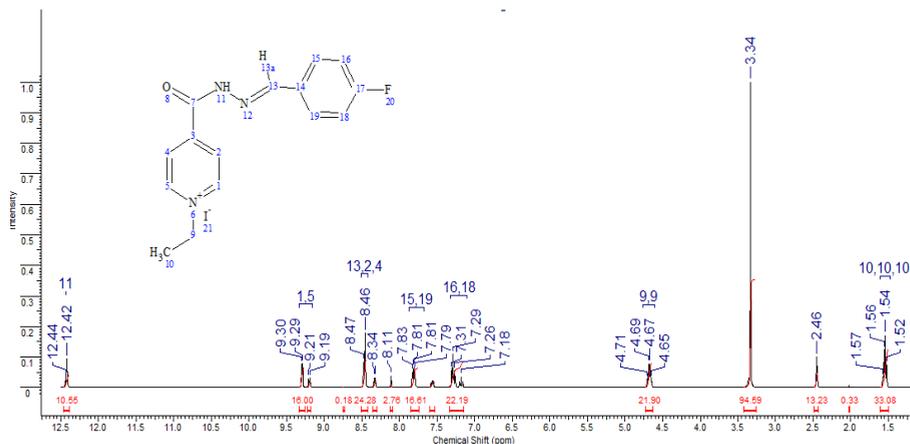


Рисунок 1 - Спектр ЯМР ¹H 1-этил-4-(4-фторбензилид)-гидразинкарбонил)-пиридин-1-ий йодида (6).

В спектре ЯМР ¹³C соединения **6** сигналы углеродных атомов N-этильного фрагмента регистрировались при 16.82 (C-10) и 57.24 (C-9) м.д. Углеродные атомы фторбензилиденового фрагмента проявились при 116.63 (C-16, C-18), 130.38 (C-14, C-15, C-19), 147.76 (C-13) и 150.01 (C-17) м.д. Пиридиновые углеродные атомы проявились при 146.06 (C-1, C-3, C-5) и 127.61 (C-2, C-4) м.д. Карбонильный углеродный атом C-7 резонировал при 165.29 м.д. Строение соединения **6** было подтверждено также методами двумерной спектроскопии ЯМР COSY (¹H-¹H), HMQC (¹H-¹³C) и HMBC (¹H-¹³C) позволяющей установить спин-спиновые взаимодействия гомо- и гетеро-ядерной природы. Некоторые наблюдаемые корреляции в молекуле представлены на рисунке 2. В спектрах ¹H-¹H COSY соединения наблюдаются спин-спиновые корреляции через три связи протонов соседних метил-метиленовых H¹⁰-H⁹ (1.52, 4.68 и 4.68, 1.52) и метин-метинных ароматических групп H^{16,18}-H^{15,19} (7.27, 7.79 и 7.79, 7.27) и H^{2,4}-H^{1,5} (8.45, 9.28 и 9.28, 8.45) м.д. Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через одну связь были установлены с помощью спектроскопии ¹H-¹³C HMQC для следующих присутствующих в соединении пар: H¹⁰-C¹⁰ (1.53, 16.48), H⁹-C⁹ (4.65, 57.42), H¹³-C¹³ (8.44, 150.08), H^{16,18}-C^{16,18} (7.28, 116.80), H^{15,19}-C^{15,19} (7.79, 130.74), H^{2,4}-C^{2,4} (8.45, 127.14) и H^{1,5}-C^{1,5} (9.27, 146.26) м.д.

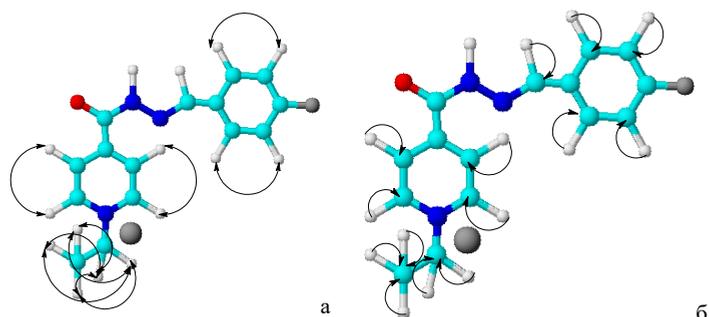


Рисунок 2 - Схема корреляций в спектрах COSY (а) и HMQC (б) соединений **6**.

Гетероядерные взаимодействия протонов с атомами углерода через две и более связи были установлены с помощью спектроскопии ^1H - ^{13}C HMBC для следующих присутствующих в соединении пар: H^{10} - C^9 (1.523, 57.52); H^9 - C^{10} (4.64, 16.76); $\text{H}^{16,18}$ - $\text{C}^{15,19}$ (7.27, 130.44), $\text{H}^{16,18}$ - C^7 (7.27, 166.53); H^{13} - C^{14} (8.44, 130.94); H^{11} - $\text{C}^{1,5}$ (12.41, 150.33), H^{11} - C^7 (12.40, 165.80) м.д.

С целью изучения фармакологической активности проведен биоскрининг четвертичных аммониевых солей гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот **5-11** на противовоспалительную активность на базе Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова (г. Алматы). Исследование противовоспалительной активности проводилось по методу формалинового отека лапы на крысах. Острая воспалительная реакция была воспроизведена субплантарным (под подошвенный или плантарный апоневроз) введением 0.1 мл 2% раствора формалина. Выраженность воспалительной реакции оценивалась через 30 мин, 1, 2, 3 часа после индукции воспаления по изменению объема лапы (онкометрически). Исследуемые вещества вводились зондом в желудок за 1 ч до введения формалина в дозе 100 мг/кг, в виде 2% раствора. Противовоспалительный эффект, был оценен по уменьшению отека, выражен в процентах к контролю. В качестве отрицательного контроля был использован растворитель - 35% водно-спиртовой раствор, положительного контроля - ибупрофен в дозе 100 мг/кг.

По результатам исследования острой токсичности испытуемые соединения можно разделить на малотоксичные (соед. **7**), умеренно токсичные (соед. **5**, **6**, соед. **8**, **11**) и высокотоксичные (соед. **9**, **10**). В соед. **9,10** цепь фторбензилидена заменена на бром-фенилаллилидена. Замена данной цепи предположительно привела к повышению токсичности. Другие соединения отличаются радикалами при азоте в кольце пиридина, чем и обусловлен разброс токсичности от 644 до 5299 мг/кг. По результатам анализа возможных фармакологических эффектов данные соединения могут обладать влиянием на регуляцию и продукцию кетоновых тел (HMGCS2 expression enhancer), ферментативную активность трансаминаз (Glutamine-phenylpyruvate transaminase inhibitor), все соединения потенциально обладают противотуберкулезной и противовирусной активностью.

Результаты исследования противовоспалительной активности на модели формалинового отека лапы крысы образцов четвертичных аммониевых солей **5-11** приведены в таблице. Таким образом, по результатам исследования острой токсичности испытуемые соединения можно разделить на малотоксичные (соед. **7**), умеренно токсичные (соед. **5, 6, 8, 11**) и высокотоксичные (соед. **9, 10**). Данные соединения могут обладать влиянием на регуляцию и продукцию кетоновых тел, ферментативную активность трансаминаз, все соединения потенциально обладают противотуберкулезной и противовирусной активностью. По полученным данным опытные соединения **5-11** можно разделить на следующие группы:

- с отрицательным эффектом - соед. **5, 6, 11**;
- не оказывающее влияние на воспаление - соед. **8, 9, 10**;
- с незначительным противовоспалительным эффектом соед. **7**, индекс ингибирования которого составил 40.7%.

Таким образом, в сравнении с ибупрофеном в дозировке 100 мг/кг данные соединения оказались неэффективными ($p_2 < 0.05$). Установлено, что соед. **7** через 3 часа после введения оказывает противовоспалительное действие. Образцы соединений **5, 6, 11** осложняют симптомы воспаления, так как их процент ингибирования составляет -183.3, -97.5 и -108.3 соответственно.

4. Заключение

Осуществлен синтез новых четвертичных аммониевых солей гидразонов изоникотиновой и никотиновой кислот. Рассмотрены закономерности влияния строения синтезированных четвертичных аммониевых солей новых гидразонов на характер их острой токсичности. Установлено, что при изучении противовоспалительных свойств новых четвертичных аммониевых солей гидразонов, введение субплантарным способом 0.1 мл 2% раствора формалина (под подошвенный или плантарный апоневроз) способствовало получению воспроизводимых воспалительных реакций. Выраженность воспалительной реакции оценивалась через определенные промежутки времени после индукции воспаления по изменению объема лапы (онкометрически). Показано, что новые гидразоны обладают влиянием на регуляцию и продукцию кетоновых тел, а также на ферментативную активность трансаминаз. Полученные результаты представляют интерес для изучения их на противотуберкулезную и противовирусную активности, а также установления закономерностей взаимосвязи «структура-активность».

Соблюдение этических стандартов: Проведение данных исследований было одобрено локальной этической комиссией НИИ фундаментальной и прикладной медицины им. Б. Атчабарова Казахского национального медицинского университета им. С.Д. Асфендиярова.

Финансирование: Научно-исследовательская работа осуществлена в рамках ГФ АР14869941 Комитета науки Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 1 - Противовоспалительная активность образцов четвертичных аммониевых солей 5-11

№	Исследуемое соединение	Дозировка, мг/кг	Средний объем лапы					Увеличение объема стопы по отношению к исходному значению		Процент ингибирования (%)
			До инъекции	30 мин	1 час	2 час	3 часа	мл	%	
1	трицательный кон-троль (растворитель)	-	1.42±0.02	1.58±0.02	1.84±0.02	1.80±0.02	1.71±0.02	0.29	20.4	-
2	Положительный контроль (ибупрофен)	100	1.40±0.1	1.70±0.13 p ₁ <0.05	1.61±0.16 p ₁ <0.05	1.40±0.08 p ₁ <0.05	1.47±0.09 p ₁ <0.05	0.07	5	75.5
3	НКП-11 (соед. 5)	100	1.21±0.02	1.66±0.16 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.85±0.21 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	2.01±0.13 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	1.91±0.24 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.7	57.8	-183.3
4	НКП-12 (соед. 6)	100	1.29±0.05	1.70±0.09 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	1.88±0.17 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	1.85±0.06 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	1.81±0.06 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.52	40.3	-97.5
5	НКП-13 (соед. 7)	100	1.57±0.05	1.71±0.12 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	1.76±0.07 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.92±0.14 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	1.76±0.04 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.19	12.1	40.7
6	НКП-15 (соед. 8)	100	1.44±0.1	1.66±0.07 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.73±0.2 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	1.69±0.07 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	1.68±0.08 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	0.24	16.7	18.1
7	НКП-19 (соед. 9)	100	1.53±0.2	1.83±0.1 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.91±0.13 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	2.0±0.13 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	1.8±0.11 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	0.27	17.6	13.7
8	НКП-14 (соед. 10)	100	1.51±0.14	1.79±0.1 p ₁ <0.05 p ₂ >0.05	1.89±0.07 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	1.85±0.08 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	1.76±0.03 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.25	16.5	19.1
9	НКП-21 (соед. 11)	100	1.46±0.19	1.64±0.21 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	1.86±0.22 p ₁ >0.05 p ₂ >0.05	2.05±0.37 p ₁ >0.05 p ₂ <0.05	2.08±0.15 p ₁ <0.05 p ₂ <0.05	0.62	42.5	-108.3

Примечание - p₁ – коэффициент корреляции по сравнению с отрицательным контролем; p₂ – коэффициент корреляции по сравнению с положительным контролем.

ИЗОНИКОТИН ЖӘНЕ НИКОТИН ҚЫШҚЫЛДАРЫ ГИДРАЗОНДАРЫНЫҢ ТӨРТТІК АММОНИЙ ТҰЗДАРЫНЫҢ СИНТЕЗІ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ҚАБЫНУҒА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІ

О. А. Нүркенов^{1,2}, Ә. Ж. Меңдібаева^{1,2}, С. Д. Фазылов^{1*}, Т. М. Сейілханов³, С. Қ. Қабиева²,
Э. М. Сәтбаева⁴, Г. Ж. Кәріпова¹, А. К. Сыздықов^{1,2}

¹ Қазақстан Республикасының Органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

² Қарағанды индустриалды университеті, Теміртау, Қазақстан

³ Ш. Уәлиханов атындағы Көкшетау университеті, Көкшетау, Қазақстан

⁴ С. Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медицина университеті, Алматы, Қазақстан

*E-mail: iosu8990@mail.ru

Түйіндемe: *Kіріспе.* Қазіргі уақытта бүкіл әлемде антибиотиктер мен антисептиктерге сезімтал емес бактерия штаммдары тудыратын инфекциялар саны артып келеді. Бактерияға төзімділіктің ұқсас өсуі ауруханаішілік инфекциялар үшін де, инфекцияның адамнан адамға ауруханадан тыс жағдайларда жұғуы кезінде де байқалады. Осыған байланысты химик-синтетиктер мен фармакологтардың маңызды міндеті - жаңа қосылыстарды синтездеу және "химиялық құрылым - биологиялық белсенділік" қатынастарының заңдылықтарын құру. Бұл жұмыстың мақсаты изоникотин және никотин қышқылдарының потенциалды биологиялық белсенді гидразондарының төрттік аммоний қосылыстарының құрылымының олардың қабынуға қарсы қасиеттерін көрсетуге әсерін зерттеу болып табылады. *Нәтижелер және талқылау.* Бұл жұмыста изоникотин және никотин қышқылдарының гидразондарын алкилиодидтермен алкилдеу реакциясы арқылы шығымдары 43.7-70.7% құрайтын олардың жаңа төрттік аммоний тұздары алынды. Төрттік аммоний қосылыстарының синтездеу әдістемесі әртүрлі құрылымдық көрсеткіштердің өзгеруін жүзеге асыратын әртүрлі құрылымдарды алуға мүмкіншілік жасады: олардың әртүрлі құрылымдарына бір немесе екі фтор- және бром-фрагменттерін енгізу. Жаңа қосылыстардың құрылыстары ЯМР ¹H және ¹³C спектроскопия әдістерімен, сондай-ақ COSY (¹H-¹H) және НМҚС (¹H-¹³C) екі өлшемді спектрлерінің деректерімен расталған. *Қорытынды.* Изоникотин және никотин қышқылдарының гидразондарының жаңа төрттік аммоний тұздары алынды. Қабынуға қарсы белсенділікті зерттеу егеуқұйрықтың табанының формалинді ісіну әдісі арқылы жүргізілді. Жедел қабыну реакциясы 0.1 мл 2% формалин ерітіндісін енгізу арқылы субплантарлы (плантарлы немесе плантарлы апоневроз астында) қайталанды. Ибупрофенмен салыстырғанда 100 мг/кг дозада бұл қосылыстар тиімсіз болып шықты (p₂<0.05). Ықтимал фармакологиялық әсерлерді талдау нәтижелері бойынша жаңа қосылыстар кетон денелерінің (HMGCS2 expression enhancer) реттелуіне және өндірісіне, трансминазалардың ферментативті белсенділігіне (Glutamine-phenylruvate transaminase inhibitor) әсер етуі мүмкін екендігі анықталды. Алынған нәтижелер бойынша изоникотин және никотин қышқылдарының алкилденген гидразондары, оларды туберкулезге және вирусқа қарсы белсенділік түрлеріне зерттеуге қызығушылық тудыруы мүмкін деген қорытынды жасауға болады.

Түйінді сөздер: төрттік аммоний тұздары, изоникотин және никотин қышқылдарының гидразондары, алкилиодидтер, «құрылым-биобелсенділік» байланысы, қабынуға қарсы белсенділік.

<i>Нүркенов Оралғазы Ақтайұлы</i>	<i>химия ғылымдарының докторы</i>
<i>Меңдібаева Әнел Жанатқызы</i>	<i>кіші ғылыми қызметкері</i>
<i>Фазылов Серік Драхметұлы</i>	<i>химия ғылымдарының докторы, бас ғылыми қызметкер</i>
<i>Сейілханов Төлеген Мұратұлы</i>	<i>химия ғылымдарының кандидаты</i>
<i>Қабиева Сәуле Қазжанқызы</i>	<i>химия ғылымдарының кандидаты</i>

Сатбаева Эльмира Маратқызы

медицина ғылымдарының кандидаты

Кәріпова Гүлжанат Жұмажанқызы

ғылыми қызметкері

Сыздықов Ардақ Қанағатұлы

кіші ғылыми қызметкері

Список литературы:

1. Oblak E, Futoma-Kołoch B, Wieczynska A. **Biological activity of quaternary ammonium salts and resistance of microorganisms to these compounds.** *World J Microbiol Biotechnol.* **2021**, Jan 11, 37(2), 22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0>
2. Kwasniewska D., Chen Y.L., Wieczorek D. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Their Derivatives. *Pathogens.* **2020**, 9, 459-470. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>
3. Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Rizzolio F., Beghetto V. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Bis-morpholine Triazine Quaternary Ammonium Salts. *ChemMedChem* **2021**, 16, 3172-3176. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100409>
4. Badura A., Krysinski J., Nowaczyk A., Bucinski A. Prediction of the antimicrobial activity of quaternary ammonium salts against *Staphylococcus aureus* using artificial neural networks. *Arabian J. of Chemistry.* **2021**, 14, 103233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103233>
5. Guzmán-Trampe S., Ceapa C.D., Manzo-Ruiz M., Sánchez S. Synthetic biology era: Improving antibiotic's world. *Biochemical Pharmacology.* **2017**, 134, 99-113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2017.01.015>
6. Rewak-Soroczyńska J, Paluch E, Siebert A, Szalkiewicz K, Oblak E. **Biological activity of glycine and alanine derivatives of quaternary ammonium salts (QASs) against micro-organisms.** *Lett Appl Microbiol.* **2019**, 69(3):212-220. DOI: <https://doi.org/10.1111/lam.13195>
7. Oblak E., Piecuch A., Rewak-Soroczyńska J., Paluch E. Activity of gemini quaternary ammonium salts against microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol.* **2019**, 103(2), 625-632. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9523-2>
8. Collabrators A.R. Articles Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet.* **2022**, 399, 629-655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
9. Sapozhnikov S.V., Shtyrlin A.R., Kayumov A.E. New quaternary ammonium pyridoxine derivatives: synthesis and antibacterial activity. *Med. Chem. Research.* **2017**, 26,12, 3188-3202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2012-9>
10. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Қарипова Г.Ж. *Гидразид изоникотиновой кислоты и их производные.* Караганда, Гласир, **2019**, 156.
11. Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Mukasheva A.Zh., Seilkhanov T.M., Shulgau Z.T., Zhanzhuman A.M. Supramolecular inclusion complexes of functionally substituted N-benzylidene and allylidene isonicotinohydrazides with oligosaccharides and their properties. *Bull. of the Karaganda university. Chem. Ser.* **2020**, 2, 22-34. DOI: <https://doi.org/10.31489/2020Ch2/22-34>
12. Haktaniyan M., Sharma R., Bradley M. Size-Controlled Ammonium-Based Homopolymers as Broad-Spectrum Antibacterials. *Antibiotics (Basel).* **2023**, 16, 12(8):1320.
13. Yu X., Yang Y., Yang W., Wang X., Liu X., Zhou F., Zhao Y. One-Step Zwitterionization and Quaternization of Thick PDMAEMA Layer Grafted through Subsurface-Initiated ATRP for Robust Antibiofouling and Antibacterial Coating on PDMS. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, 610, 234-245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.12.038>
14. Gneushev I.M., Katunina N.P., Novikov V.E., Senzherzhova E.V. (2019). The effect of a new nicotinic acid derivative with antihypoxic activity on the functions of the central nervous system. *Rev of clinic pharm drug ther*, 17(1), 45-52. DOI: [10.17816/RCF17145-52](https://doi.org/10.17816/RCF17145-52).
15. Haktaniyan Meltem, Sharma Richa, Bradley Mark. Size-Controlled Ammonium-Based Homopolymers as Broad-Spectrum Antibacterials. *Antibiotics.* **2023**, 16, 12(8), 1320. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081320>

References

1. Oblak E, Futoma-Kołoch B, Wieczynska A. **Biological activity of quaternary ammonium salts and resistance of microorganisms to these compounds.** *World J Microbiol Biotechnol.* **2021**, Jan 11, 37(2), 22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11274-020-02978-0>

2. Kwasniewska D., Chen Y.L., Wieczorek D. Biological Activity of Quaternary Ammonium Salts and Their Derivatives. *Pathogens*. **2020**, 9, 459–470. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens9060459>
3. Morandini A., Leonetti B., Riello P., Sole R., Gatto V., Caligiuri I., Rizzolio F., Beghetto V. Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Bis-morpholine Triazine Quaternary Ammonium Salts. *ChemMedChem*, **2021**, 16, 3172–3176. DOI: <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100409>
4. Badura A., Krysinski J., Nowaczyk A., Bucinski A. Prediction of the antimicrobial activity of quaternary ammonium salts against *Staphylococcus aureus* using artificial neural networks. *Arabian J. of Chemistry*. **2021**, 14, 103233. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103233>
5. Guzmán-Trampe S., Ceapa C.D., Manzo-Ruiz M., Sánchez S. Synthetic biology era: Improving antibiotic's world. *Biochemical Pharmacology*. **2017**, 134, 99–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.201701015>
6. Rewak-Soroczyńska J, Paluch E, Siebert A, Szalkiewicz K, Oślak E. **Biological activity of glycine and alanine derivatives of quaternary ammonium salts (QASs) against micro-organisms.** *Lett Appl Microbiol*. **2019**, 69(3), 212–220. DOI: <https://doi.org/10.1111/lam.13195>
7. Oślak E., Piecuch A., Rewak-Soroczyńska J., Paluch E. Activity of gemini quaternary ammonium salts against microorganisms. *Appl Microbiol Biotechnol*. **2019**, 103(2), 625–632. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-9523-2>
8. Collabrators A.R. Articles Global Burden of Bacterial Antimicrobial Resistance in 2019: A Systematic Analysis. *Lancet*. **2022**, 399, 629–655. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
9. Sapozhnikov S.V., Shtyrlin A.R., Kayumov A.E. New quaternary ammonium pyridoxine derivatives: synthesis and antibacterial activity. *Med. Chem. Research*. **2017**, 26,12, 3188–3202. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00044-017-2012-9>
10. Nurkenov O.A., Fazylov S.D., Karipova G.Zh. *Gidrazid izonikotinovoy kisloty i ih proizvodnye*. Karaganda, Glasir, **2019**, 156.
11. Fazylov S.D., Nurkenov O.A., Mukasheva A.Zh., Seilkhanov T.M., Shulgau Z.T., Zhanzhuman A.M. Supramolecular inclusion complexes of functionally substituted N-benzylidene and allylidene isonicotinohydrazides with oligosaccharides and their properties. *Bull.of the Karaganda university. Chem. Ser.* **2020**, 2, 22–34. DOI: <https://doi.org/10.31489/2020Ch2/22-34>
12. Haktaniyan M., Sharma R., Bradley M. Size-Controlled Ammonium-Based Homopolymers as Broad-Spectrum Antibacterials. *Antibiotics (Basel)*. **2023**, 16, 12(8), 1320.
13. Yu X., Yang Y., Yang W., Wang X., Liu X., Zhou F., Zhao Y. One-Step Zwitterionization and Quaternization of Thick PDMAEMA Layer Grafted through Subsurface-Initiated ATRP for Robust Antibiofouling and Antibacterial Coating on PDMS. *J. Colloid Interface Sci.* **2022**, 610, 234–245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2021.12.038>
14. Gneushev I.M., Katunina N.P., Novikov V.E., Senzherzhova E.V. (2019). The effect of a new nicotinic acid derivative with antihypoxic activity on the functions of the central nervous system. *Rev of clinic pharm drug ther*, 17(1), 45–52. DOI: [10.17816/RCF17145-52](https://doi.org/10.17816/RCF17145-52).
15. Haktaniyan Meltem, Sharma Richa, Bradley Mark. Size-Controlled Ammonium-Based Homopolymers as Broad-Spectrum Antibacterials. *Antibiotics*. **2023**, 16, 12(8), 1320. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12081320>