

N-АМИНОМОРФОЛИННИҢ ЖАҢА ГИДРАЗОНДАРЫНЫҢ СИНТЕЗИ

Сыздықов А.Қ., ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан; ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Мұлдахметов З.М., ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Нүркенов О.А., ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан; ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Фазылов С.Д., ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Хлебников А.И., Ұлттық зерттеу Томск политехникалық университеті, Томск, Ресей

Сейілханов Т.М., Ш. Уалиханов атындағы Көкшетау университеті, Көкшетау, Қазақстан

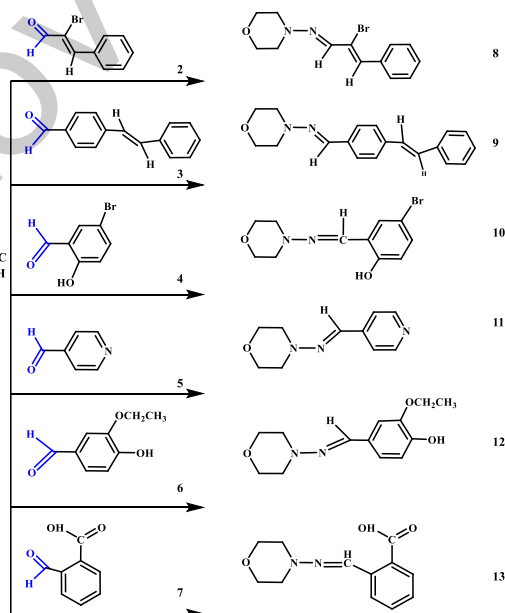
Қабиева С.Қ., Қарағанды индустриалды университеті, Теміртау, Қазақстан

Меңдібаева А.Ж., ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан; ҚР органикалық синтез және көмір химиясы институты, Қарағанды, Қазақстан

Дәрілік заттарды табуда бастапқы материал ретінде гетероциклді қосылыстарды пайдалану дәрілік химиядағы кең таралған және сәтті жасалған жұмыстар болып табылады. Гетероциклді қосылыстар биологиялық белсенділіктің кең ауқымы бар әртүрлі химиялық құрылымдарды жасау үшін өзгертілуі мүмкін әмбебап құрылым нышандары болып табылады. Гетероциклді қосылыстың құрылымына аздаған өзгерістер енгізу арқылы зерттеушілер фармакологиялық әсерлерді оңтайландыру үшін оның қасиеттерін дәл зерттей алады.

Гетероциклді қосылыстар табиғатта кең таралған және көптеген биологиялық белсенді молекулаларда кездеседі, бұл оларды дәрілік заттарды ашу үшін оның қасиеттерін дәл реттей алады. Осы қосылыстардың химиялық құрамын зерттей отырып, зерттеушілер потенциалы, селективтілігі және қауіпсіздігі жақсартылған дәрі-дәрмекке жаңа үміткерлерді анықтай алады [1,2].

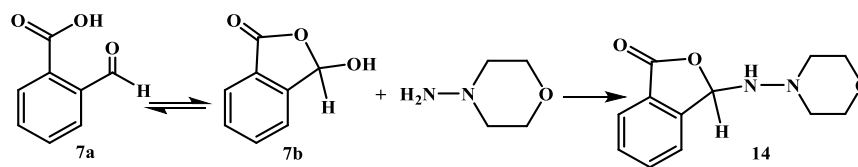
Морфолин туындыларының әмбебаптығы мен фармакологиялық қасиеттері оларды дәрілік химиядағы зерттеулердің құнды нысанасына айналдырады. Бұл қосылыстарды одан әрі зерттеу аурулардың кең спектрін емдеуге арналған тиімділігі мен қауіпсіздік профилі жақсартылған жаңа препараттардың дамуына әкелуі мүмкін. Изоникотин қышқылының гидразидінен (изониазид) және никотин қышқылының гидразидінен алынған гидразондар маңызды фармакологиялық белсенділік танытып, әртүрлі препараттарды жасауда қолданылады [3]. Мұнда олардың әртүрлі терапевтік салаларда қолданылуына қысқаша шолу берілген: туберкулезге қарсы белсенділігі, қабынуға қарсы қасиеттері, құрысуға қарсы белсенділігі және антидепрессант әсері [4]. Осыған байланысты бұрын басталған зерттеулерді [5] жалғастыра отырып, біз жаңа биологиялық белсенді N-аминоморфолин гидразондарын синтездедік (**8-13**).



N-аминоморфолиннің (1) функционалдық алмастырылған бензальдегидтері (2-5), (7) және 4-пиридинальдегидпен (6) конденсациялану реакциясы бастапқы реагенттердің эквимоларлық мөлшерін изопропил спирті ортасында 60-70°C температурада 3-5 сағат бойы қыздыру арқылы жүзеге асырылды.

8-13 қосылыстарының құрамы мен құрылымы ИҚ, ЯМР ¹H және ЯМР ¹³C, сондай-ақ COSY (¹H-¹H), HMQC (¹H-¹³C) және HMBC (¹H-¹³C) деректерімен расталды.

N-аминоморфолиннің (1) *o*-формилбензой қышқылымен (7) реакциясынан қызықты нәтижелер алынды. Бұл жағдайда **14** қосылысты қалыптастыру үшін өзара әрекеттесу мүмкін, өйткені *o*-формилбензой қышқылы (7а) кейбір бастапқы хош иісті аминдермен реакцияларда аминоталидтер түзеді (1 сурет).



Сурет 1 - N-аминоморфолин (1) мен *o*-формилбензой қышқылының өзара әрекеттесуінің ықтимал бағыттарының бірі.

Мысалы, **7a**-ның 2-аминотиофен туындыларымен реакциясы аминоталидтік құрылымды береді [6]. Екінші жағынан, 2-аминопирролдардың **7a** қосылысымен реакциясы сипатталған, мұнда негізгі өнімдер ретінде Шифф негіздері алынған, яғни ашық түрде әрекеттесетін *o*-формилбензой қышқылы. Түссіз аминоталидтерден айырмашылығы барлық өнімдерде ашық сары түсті және шамамен 9 м.б. концентрациясында азотетин протондарының тән ЯМР сигналдары бар екені көрсетілді [7]. Әдебиетте фенилендиамин туындылары бар *o*-формилбензой қышқылының Шифф негіздері де сипатталған [8]. Антранил қышқылы гидразидімен реакцияда *o*-формилбензой қышқылы **7** қалыпты гидразон түзеді, яғни әдебиетте сипатталған **7a** ашық таутомерлі түрінің туындысы. Сондықтан N-аминоморфолиннің (1) *o*-формилбензой қышқылының **7a** ашық түрімен әрекеттесуі нәтижесінде гидразон **13** түзіледі деп күтілуде.

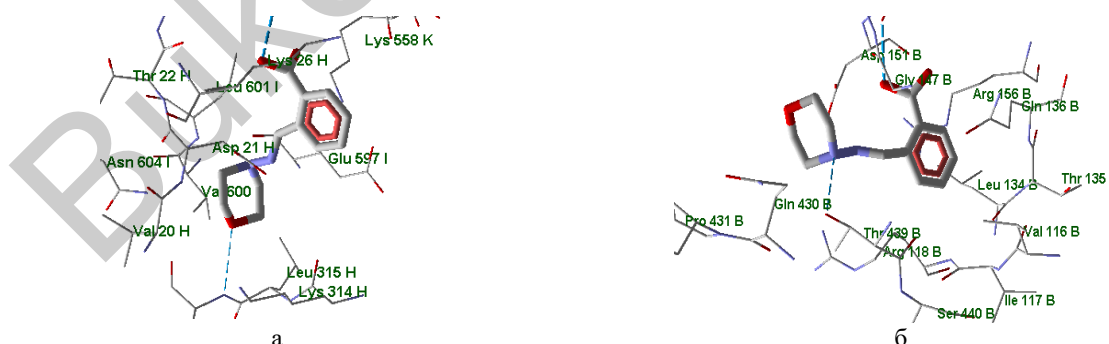
Бұл жұмыста **13** қосылыстарының вирусқа қарсы белсенділігі зерттелді. Өртүрлі антиген формулалары бар тұмау вирусының штамдарына қарсы тежегіш белсенділік анықталды: А/Алматы/8/98 (H3N2); А/Владивосток/2/09 (H1N1). Химио-терапиялық индекс (ХТИ) **13** қосылыстарының 0,0016%-дан 0,2%-ға дейінгі концентрацияларында анықталды, бұл тауық эмбрионына (0,06-8 мг/кг) 0,003-0,4 мг дозаға сәйкес келеді (1 кесте).

1 кесте - Тұмау вирустарына қарсы **13** қосылыстың вирусты тежеу белсенділігі

Байланыс	Химио-терапиялық индекс	
	А/Алматы/8/98 (H3N2)	А/Владивосток/2/09 (H1N1)
13	25,0	20,0
Tamiflu	29,9	30
Remantadine	10.3	11

13-қосылыстың ХТИ мәні жоғары екені анықталды, ол Тамифлю және Ремантадин коммерциялық препараттарымен салыстыруға болады. Осылайша, Шифф негізінде **13** қосылыс тұмауға қарсы препаратқа перспективалы үміткер ретінде қарастырылуы мүмкін.

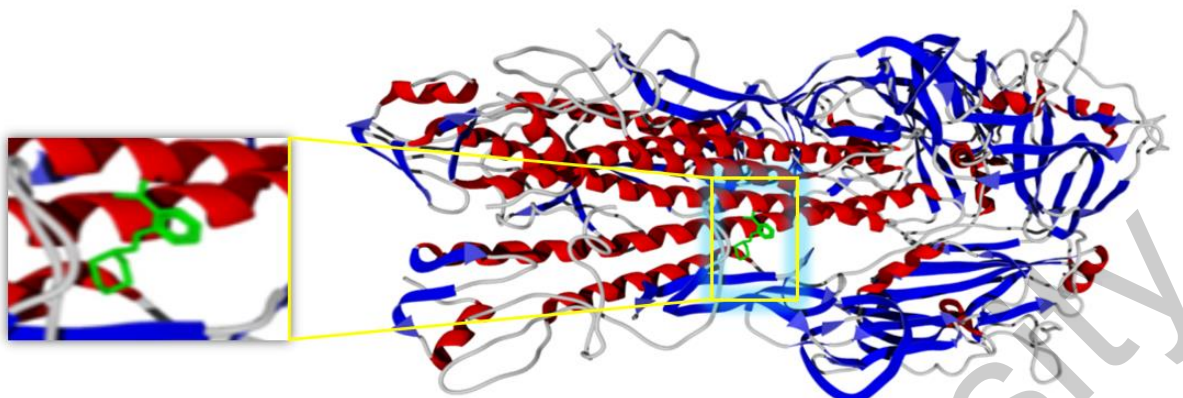
Белсенді қосылыстың **13**-тің болжамды биомобильдерге жақындығын бағалау үшін біз гематглютинин 1930 Swine H1 ақуыз үлгілерін және 1918 H1N1 штаммының нейраминидазасын (PDB 1RUU және 3BEQ құрылымдары [9] сәйкесінше) пайдалана отырып, докинг-зерттеу жүргіздік. Бұл құрылымдар үшін ақуыздардың деректер банкіне байланысатын жердің орналасуы туралы ақпарат жоқ. Осыған байланысты біз AMDock 1.5.2 бағдарламалық жасақтамасында жүзеге асырылған AutoLigand [10] әдіснамасын қолдана отырып, байланыстыру ошақтарын іздедік. AutoLigand ақуызды қоршап тұрған кеңістікті зерттейді және зерттелетін лигандтардың байланысу ықтималдығы жоғары қалталарды табады. Табылған орындар шегінде AMDock 1.5.2-ге енгізілген Autodock Vina бағдарламасы **13** қосылыстың қондыру позаларын есептеу және Е_б байланыстыру энергиясын бағалау үшін қолданылды. Теріс Е_б және сәйкес қондыру позалары бар сайттар 2 суретте көрсетілген.



Сурет 2 - Шошқа гематглютинині H1 1930 (PDB: 1RUU) (а) және H1N1 1918 (PDB: 3BEQ) (б) штаммының нейраминидазасы байланыстыру орындарындағы **13** қосылыстың ең жақсы қондыру позициялары. Әр позициядан 3 Å шегінде қалдықтар көрінеді. Сутегі байланыстары көк нүктелі сызықтармен көрсетілген. Байланыстыру орындары AutoLigand әдіснемесін қолдана отырып алдын-ала локализацияланған

Докинг нәтижелеріне сәйкес, байланыстыру орнындағы **13** қосылыс молекуласы 1RUU құрылымындағы жалпы алты тізбектің үш ақуыз тізбегінің (H, I және K) қалдықтарымен қоршалған. Қосылыс оттегі морфолин

атоының қатысуымен Н тізбегінің Arg316 қалдығымен сутектік байланыс түзеді. Сонымен қатар, лигандтың **13** карбоксил тобы мен К тізбегінің Ser554 қалдығы арасында сутектік байланыс түзіледі (сурет 2а). Lys558к қалдығындағы соңғы аммоний тобының азот атомы **13** қосылыстың бензол сақинасының ортасынан шамамен 4,4 Å қашықтықта орналасқан. Демек, π-катиондық өзара әрекеттесу осы молекулалық фрагменттер арасында жүреді. 1RUY бүкіл құрылымындағы байланыстыру орнының орналасуы 3 суретте көрсетілген.



Сурет 3 - Гемагглютинин Н1 шошқасының қайталама құрылымының түрі (ақуыз деректер банкінің 1RUY құрылымы) лигандты қондыру позасы **13** (жасыл). α-спиральдар мен β-парақтар сәйкесінше қызыл және көк түстермен ерекшеленеді

In vitro өсіру жағдайында *Artemia salina* (Leach) шаян тәрізділердің дернәсілдеріне қатысты 2-((морфолиноамино)метил)бензой қышқылының **13** цитотоксикалық белсенділігі де зерттелді. Үлгінің цитоуыттылығы *Artemia salina* (Leach) шаян тәрізділердің дернәсілдерінің өмір сүру сынағында бағаланды. Тәжірибелер екі күндік дернәсілдерде жүргізілді. Сынақтар дайын үлгіні, сондай-ақ ісікке қарсы (цитотоксикалық) белсенділігі бар дактиномицинмен (актиномицин D, LD50 = 57,5 мкг/мл) оң және теріс бақылауды және зерттелетін үлгіні сұйық үшін қолданылатын диметилсульфоксидті қолдану арқылы жүргізілді. Нәтижелерге статистикалық талдау FNI компьютерлік бағдарламасы арқылы жүргізілді.

13 қосылыс *Artemia salina* (Leach) шаян тәрізділердің дернәсілдеріне қарсы орташа цитотоксикалық белсенділікті (LD50 = 56,0 мкг/мл) көрсететіні анықталды.

Микробқа қарсы белсенділік 2-((морфолиноамино)метил)бензой қышқылы **13** үлгісінде грам-оң бактериялардың *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, грам-теріс бактериялар *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* және ашытқы саңырауқұлақтары *Candida albicans* штамдарына қарсы зерттелді. Алынған нәтижелер 2 кестеде келтірілген. Анықтамалық микроорганизмдерге қатысты минималды супрессиялық концентрацияны (МСК) анықтау нәтижелері 3 кестеде келтірілген.

Кесте 2 - Кейбір басқа микробқа қарсы агенттермен салыстырғанда **13** қосылыстың микробқа қарсы белсенділігі.

Байланыс	Алтын стафилококк ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> (жіңішке таяқша) ATCC 6633	Ішек таяқшасы ATCC 25922	Көкіріңді таяқша ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
2-((морфолиноамино)метил)бензой қышқылы (13)	18 ± 0,1	15 ± 0,1*	21 ± 0,1*	-	14 ± 0,1
Бензилпенициллиннің натрий тұзы	16 ± 0,1	14 ± 0,1	15 ± 0,1	-	-
Гентамицин	24 ± 0,1	21 ± 0,2	26 ± 0,1	27 ± 0,1	-
Нистатин	-	-	-	-	21 ± 0,2

Кесте 3 - Бақылау сынақ штамдарына қатысты **13** қосылыстың минималды тежегіш концентрациясы (МТК).

Байланыс	МТК (мкг/мл)				
	Алтын стафилококк ATCC 6538	<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
2-((морфолиноамино)метил)бензой қышқылы (13)	12.5	25	6.3	-	50

Зерттеу нәтижелері **13** қосылыстың *Escherichia coli* ATCC 25922 грамм-теріс штаммына қарсы айқын бактерияға қарсы белсенділігі бар екенін көрсетті, минималды тежеу концентрациясы (МТК) 6,3 мкг/мл болды. Гидразон **13** қосылысы сонымен қатар *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 грам-оң сынақ штаммына қатысты орташа микробқа қарсы белсенділікті көрсетті.

Эксперименттік бөлім

¹H және ¹³C ЯМР спектрлері JNM-ECA Jeol 400 спектрометрінде (сәйкесінше 399.78 және 100.53 МГц жиілігі) DMSO- d₆ және CDCl₃ еріткіштерін пайдаланып түсірілді. Химиялық сғысулар қалдық протондардың немесе дейтерленген еріткіштің көміртегі атомдарының сигналдарына қатысты өлшенді. Балқу температурасы "SMP10" құрылғысында анықталды. Жұқа қабатты хроматография талдауы Silufol UV-254 тақталарында жүргізілді, йод буы камерасында көрсетілді.

N-(2-бром-3-фенилаллиден)морфолин-4-амин (8) – 5 мл изопропил спиртіндегі 1 г (0,0097 М) п-аминаморфолин қоспасына 15 мл изопропил спиртіндегі 2 г (0,0097 М) α-бромоцинамальдегид араластыра отырып қосылды. Реакция қоспасы 100°C температурада 3 сағат бойы араластырылды, содан кейін бөлме температурасына дейін салқындатылды, шикі өнім сүзіліп, кептірілді. Өнім шығымы 42,6%, ақ ұнтақ, балқу температурасы 118–120°C.

N-(4-(стирил)бензилиден)морфолин-4-амин (9) 0,2 г (0,002 М) п-аминаморфолиннен және 0,5 г (0,002 М) транс-4-стильбенекарбоксалдегидтен 8-қосылысқа ұқсас алынды. Өнім шығымы 91,9%, ашық сары ұнтақ, балқу температурасы 219–222°C.

4-бром-2-((морфолиноино)метил)фенол (10) 1 г (0,0097 М) п-аминаморфолиннен және 1 г (0,0097 М) 5-бромосалициальдегидтен 8-қосылысқа ұқсас алынды. Өнім шығымы 34,1%, ақшыл ұнтақ, балқу температурасы 143–146°C.

N-(пиридин-4-илметил)морфолин-4-амин (11) 0,5 г (0,0048 М) п-аминаморфолиннен және 0,5 г (0,0048 М) 4-пиридинкарбоксияльдегидтен 8-қосылысқа ұқсас алынған. Өнім шығымы 36%, ақ ұнтақ, балқу температурасы 85°C.

2-этоксид-4-((морфолиноино)метил)фенол (12) 0,5 г (0,0048 М) п-аминаморфолиннен және 0,79 г (0,0048 М) 3-этоксид-4-гидроксибензальдегидтен 8-қосылысқа ұқсас алынды. Өнім шығымы 67,1%, ашық қоңыр ұнтақ, балқу температурасы 142–145°C.

2-((Морфолиноино)метил)бензой қышқылы (13) 2,12 г (0,02 М) п-аминаморфолиннен және 3,1 г (0,02 М) 2-карбоксібензальдегидтен 8-қосылысқа ұқсас алынды. Өнім шығымы 91,4%, ақшыл ұнтақ, балқу температурасы 123–124°C.

*Зерттеу жұмысы Қазақстан Республикасы Ғылым және жоғары білім министрлігі
Ғылым комитетінің BR24992921 ПЦФ шеңберінде жүргізілді.*

Пайдаланылған әдебиеттер тізімі

1. Хамитова А.Е., Берилло Д.А. Обзор производных пиперидина и морфолина как перспективных источников биологически активных соединений // Drug Dev. Regist. – 2023. – №12. – 44-54.
2. De la Torre V.G., Альберисо Ф. Фармацевтическая отрасль в 2021 году. Анализ одобренных FDA лекарственных препаратов с точки зрения молекул // Молекулы. – 2022. – №27. – 1075.
3. Хан М.С., Сиддики С., Тараннум Н.А. Систематический обзор по синтезу и биологической активности производных гидразидов // Hyeia J. Drug Med. – 2017. – №9. – 61–79.
4. Poriolek L., Бернасюк А. Синтез и исследование антимикробной активности аналогов нитрофуразона, содержащих гидразидгидразоновую группу // Saudi Pharm. J. – 2017. – №25. – 1097–1102.
5. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Сатпаева З.Б., Амерханова С.К., Карипова Г.З. Синтез и свойства производных гидразида изоникотиновой кислоты // Национальная академия наук Республики Казахстан – 2017. – №1. – 68–78.
6. Ухин Л.Ю., Красников В.В., Зайченко С.Б., Бородкин Г.С., Грибанова Т.Н., Шепеленко Е.Н., Етметченко Л.Н. Реакция производных 2-аминопиррола с о-формилбензойной кислотой // Russ. Chem. Bull. – 2015. – №2. – 410–414.
7. Патель Д., Кумари П., Патель Н. Синтез 3-[4-[4-диметиламино-6-(4-метил-2-оксо-2Н-хромен-7-илокси)-[1,3,5] триазин-2-иламино]-фенил]-2-фенил-5-(4-пиридин-2-ил-пиперазин-1-илметил)-тиазолидин-4-он и их биологическая оценка // Med. Chem. Res. – 2012. – №21. – 2926–2944.
8. Нуркенов О.А., Фазылов С.Д., Кулаков И.В., Сейлханов Т.М., Мендибаева А.З., Сыздыков А.К., Кабиева С.К. Реакция о-формилбензойной кислоты с гидразидами (изо)никонитиновой и гидроксibenзойной кислот // Rus. J. Gen. Chem. – 2023. – №93. – 1326–1334.
9. Mamatha S.V., Махеш Б., Сагар Б.К., Минакши С.К. Синтез, характеристика, биологическая активность кристаллической структуры 4-{2-[5-(4-фтор-фенил)-[1,3,4]оксадиазол-2-илсульфанил]-этил}-морфолин // J. Molec. Struc. – 2019. – №1196. – 186–193.
10. Харрис Р., Олсон А.Дж., Гудселл, Д.С. Автоматизированное прогнозирование лиганд-связывающих сайтов в белках // Белки – 2008. – №70. – 1506–1517.